

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

STEROÏDES FLUORÉS : I/ FLUOROCÉTONES

II/ COMPOSÉS D-HOMO

par

Claude CHAVIS

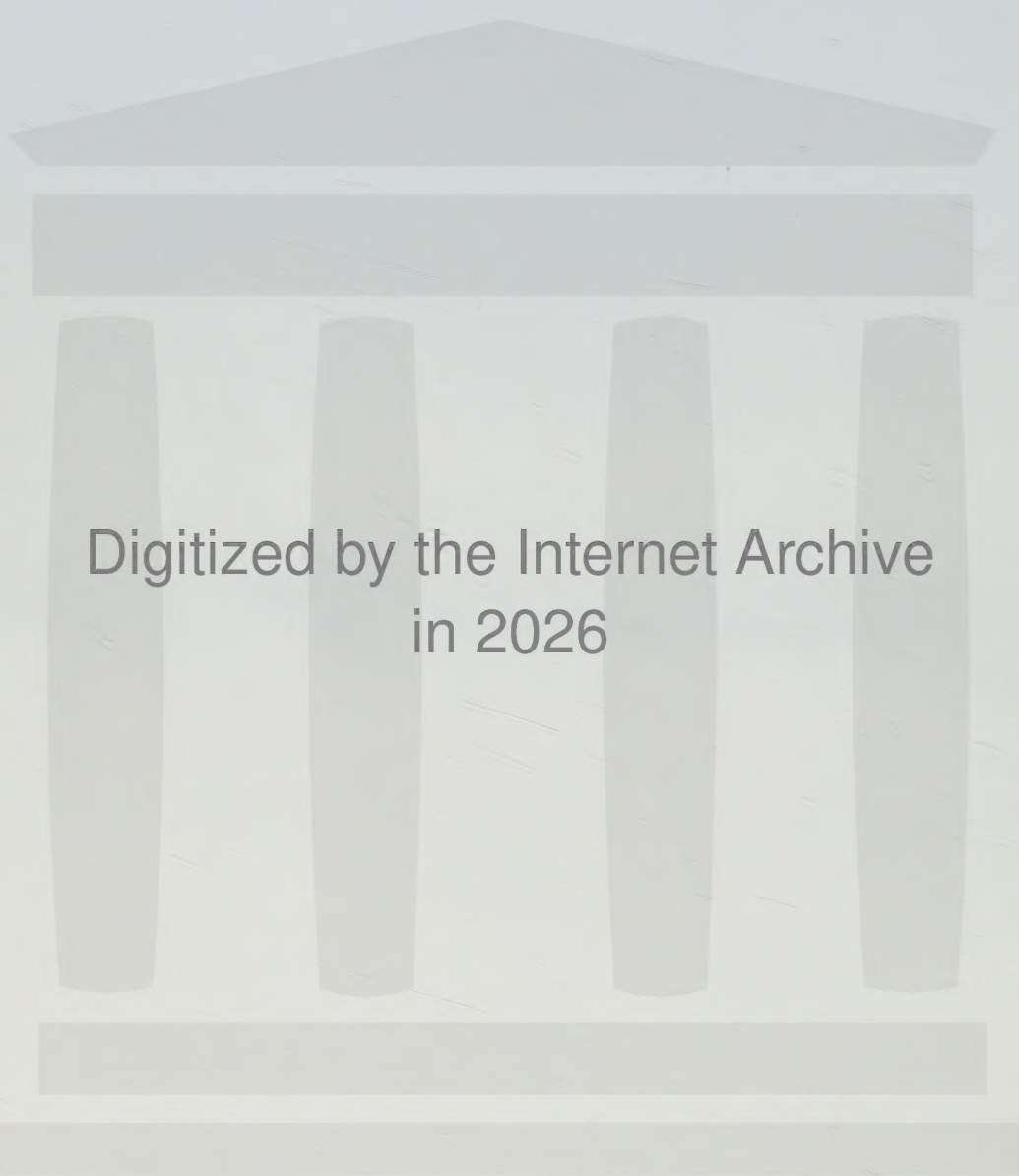
Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

Soutenue le Mai 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY :	M. M. MOUSSERON	Président
	M. F. WINTERNITZ	} Assesseurs
	M. H. CHRISTOL	
	M ^{me} M. MOUSSERON-CANET	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0020

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

STEROÏDES FLUORÉS : I/ FLUOROCÉTONES

II/ COMPOSÉS D-HOMO

par

Claude CHAVIS

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

Soutenue le Mai 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : M. M. MOUSSERON

Président

M. F. WINTERNITZ

M. H. CHRISTOL

M^{me} M. MOUSSERON-CANET

} Assesseurs

UNIVERSITY OF MONTPELIER

LIBRARY OF MONTPELIER

1883

UNIVERSITY OF MONTPELIER
LIBRARY OF MONTPELIER

UNIVERSITY OF MONTPELIER
LIBRARY OF MONTPELIER



Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : Ch. SAUVAGE - M. MAURIN

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES

J. SOULAS

M. CASTERAS

G. DENISOT

E. CARRIERE

J. GRANIER

E. TURRIERE

Ch. BOUHET

G. CAUQUIL

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERONChimie Organique

M. J.P. ROIGPhysique

M. P. CHATELAINMinéralogie et Cristal-
lographie

Mle O. TUZETZoologie

M. G. COUCHETMécanique Supérieure

M. J. SALVINIENChimie-Physique

Mle A.M. VERGNOUXPhysique

M. J. AVIASGéologie

M. P. VIELESChimie

M. J. RABINOVITCHPhysique (C.S.U.P.)

M. E. KAHANEChimie Biologique

M. J.J. MOREAUMécanique Rationnelle

M. B. CHARLESMathématiques Pures

M. J. MOTTE	Biologie Végétale
M. R. JOUTY	Physique
M. P. DUMONTET	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL	Chimie Organique
M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M. J. ROBIN	Physique
M. A. POTIER	Laboratoire des acides minéraux
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M. J. REGNIER	Chimie
Mme J. CHARLES	Mathématiques
M. P. CAILLON	Physique
M. J. ROUZAUD	Chimie
M. Ch. SAUVAGE	Botanique
M. H. CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
Mme G. VERNET	Biologie Animale
M. L. CECCHI	Physique
M. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. M. SAVELLI	Physique
M. M. MATTAUER	Géologie
M. L. EUZET	Zoologie
M. C. DELOUPY	Physique

M. L. GRAMBASTBotanique
M. A. BONNETBotanique
M. G. LAMATYChimie
M. R. MARTYPsychophysiologie

Professeurs sans chaire :

Mme M.L. DE POUQUESBotanique (C.S.U.P.)
M. P. MURAOURGéophysique Appliquée
M. G. TOURNEChimie
M. J. REMYGéologie
M. P. DEMANGEONGéologie
Mme S. ROBINPhysique
Mme Ch. DUBOUL-RAVAZETGéologie (C.S.U.P.)
M. E. GROUBERTPhysique
Mme H. GUASTALLABiologie Physico-Chimique
M. F. PROUSTGéologie
Mle A. BAILLETTEMathématiques (C.S.U.P.)
M. A. BASSOMPIERREPhysique
M. M. MAURINChimie
M. N. ROBYMathématiques
Mme N. PARISPhysiologie Végétale
M. J. PARISZoologie
M. R. GAUFRESChimie
M. J. SOULIERChimie (C.S.U.P.)
M. G. BOUGNOTPhysique
M. R. LENELBiologie Animale

Professeurs associés :

M. E. AKUTOWICZMathématiques
M. A. MICALIMathématiques
M. C. VAGOBiologie Animale
M. K. KOHLERBiochimie

Maîtres de Conférences :

M. P. MOLINOMathématiques
M. Y. GUITTONPhysiologie Végétale (C.S.U.P.)
M. G. BOMBREPhysique (C.S.U.P.)
M. C. PUISSEGURBiologie Animale (C.S.U.P.)
M. P. VIALLETChimie (C.S.U.P.)
M. J.M. MORETTIChimie
M. L. THALERGéologie
M. J. LEGRANDPhysiologie Animale
M. M. ROUZEYREPhysique
M. P. SABATIERMathématiques
M. Ch. CASTAINGMathématiques
M. J.D. BAYLEPhysiologie Animale
Mme M. HAKIMMathématiques
M. R. HAKIMMathématiques
M. M. BAUSSETMathématiques (C.S.U.P.)
M. G. LOUPIASMathématiques
M. G. MASCHERPAChimie
M. C. GOUTPhysique
M. R. JONARDBotanique
M. F. LAPSCHERPhysique

M. C. COMBESZoologie (C.S.U.P.)
M. B. BRUNChimie Physique
M. M. DENIZOTBiologie Végétale
M. L. KAISERPhysique (C.S.U.P.)
M. L. GIRALChimie
M. A. COMMEYRASChimie
M. M. AMANIEUSciences et Techniques de l'Eau
(Hydrobiologie et Mariculture)

Maître de Conférences associé :

M. Y. CORMARYGéologie

Chargés d'enseignement :

M. M. LEFRANCMathématiques
M. R. MARTYMathématiques
M. Y. PIETRASANTAChimie

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Professeur titulaire :

M. R. CORRIUChimie

Maîtres de Conférences :

M. CANOPhysique
M. FILLARDPhysique
M. GARCIAMétallurgie-Génie Mécanique
M. J.P. TRILLESBiologie
M. G. BORDUREPhysique
M. L. LASSABATEREElectricité-Electronique

M. G. LECOYGénie Electrique

M. J.P. TRILLESBiologie Appliquée

Maître de Conférences associé :

M. JOUANNAGénie Civil

Chargé d'Enseignement :

M. ESCOUFIERMathématiques

A ma Femme,

A ma Fille,

A mes Parents,

En témoignage d'affection

A Monsieur le Professeur MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences
de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des
Sciences

A Monsieur WINTERNITZ
Directeur de Recherches au Centre
National de la Recherche Scientifique

A Monsieur le Professeur CHRISTOL
Professeur à la Faculté des Sciences
Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier

A Madame MOUSSERON-CANET
Directeur de Recherches au Centre
National de la Recherche Scientifique

A V A N T - P R O P O S

Monsieur le Professeur MOUSSERON est à l'origine de mon orientation vers la chimie organique. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour la haute valeur de son enseignement et pour l'honneur qu'il m'a fait de m'accepter dans son Laboratoire. Je suis très sensible à la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Je remercie Monsieur WINTERNITZ , Directeur de Recherches au C.N.R.S. de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur CHRISTOL pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de juger cette thèse.

Madame MOUSSERON-CANET , Directeur de Recherches au C.N.R.S. a dirigé ce travail. Je lui dois mon initiation à la recherche. Ses vastes connaissances souvent mises à contribution , son dynamisme , son enthousiasme pour la recherche resteront pour moi un exemple. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

Je remercie mes camarades de laboratoire pour la sympathie qu'ils m'ont toujours témoignée et tous ceux qui ont facilité la réalisation de ce travail , notamment les techniciens du laboratoire et le personnel des services de Spectrographie et de Microanalyse.

I N T R O D U C T I O N

Des travaux du Laboratoire ont montré que la vitesse maximale (V_m) d'oxydation par la NAD oxydoréductase de *Pseudomonas Testostéroni* est notablement augmentée par l'introduction d'un fluor à distance du groupement 17β hydroxy.

Les résultats observés au niveau moléculaire peuvent éclairer certaines propriétés physiologiques des stéroïdes fluorés en général.

Ces considérations ont motivé les recherches ci-dessous :

- Les composés D-homo ont permis de donner une forme approximative au site actif de la NAD oxydoréductase de *Pseudomonas Testostéroni*. La fluoration des stérols ayant provoqué une augmentation dans la vitesse de catalyse enzymatique de la deshydrogénase, la synthèse des composés D-homo fluorés a été entreprise.

- Certaines cétones fluorées ont une action synergique ou antagoniste de l'oestrone , d'autres sont androgènes , d'autres encore possèdent une action synergique de la Testostérone. Parallèlement, ces mêmes produits ont subi le test de la β glucuronidase rénale et quelques uns d'entre eux se sont révélés actifs. Ces cétones seront également étudiées en compétition avec l'oestradiol 17β hormone naturelle, vis-à-vis du récepteur cytoplasmique utérin de génisse. En effet, on a montré que certaines cétones fluorées stéroïdiques possèdent une activité anti-tumorale dans les cancers sous contrôle hormonal.

CHAPITRE I

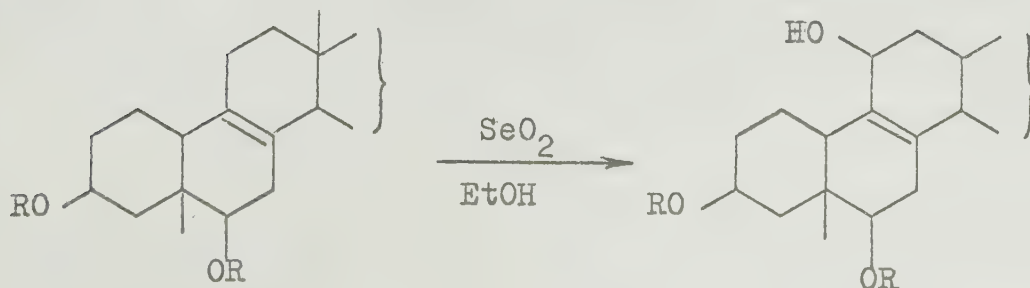
FLUOROCETONES EN SERIES ANDROSTENE ET CHOLESTENE *

En 1907 (1) l'anhydride sélénieux était connu pour ses propriétés oxydantes vis à vis des composés organiques.

En 1932 une étude systématique de l'action de SeO_2 fut effectuée par RILEY et Coll. (2) qui montrèrent que les aldéhydes et les cétones de types variés sont transformées en 1,2 dialdéhydes, aldocétones et 1,2 dicétones.

ROSENHEIM et STARLING (3) en 1937 obtiennent par oxydation du cholestérol à l'aide de l'anhydride sélénieux en solution acétique le dihydroxy-3 β ,4 β cholest-5 ène.

De nombreuses autres positions du squelette stéroïdique sont oxydées par SeO_2 (4), (7), (8).



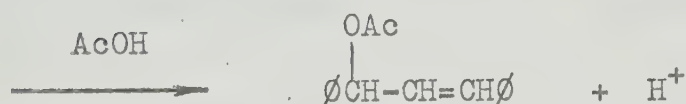
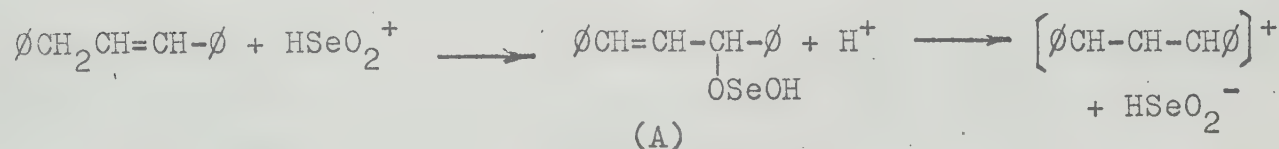
* M. MOUSSERON-CANET, C. CHAVIS, Bull. Soc. Chim., 1970.

Si les propriétés oxydantes de ce réactif sont largement utilisées, son mécanisme réactionnel est très mal connu.

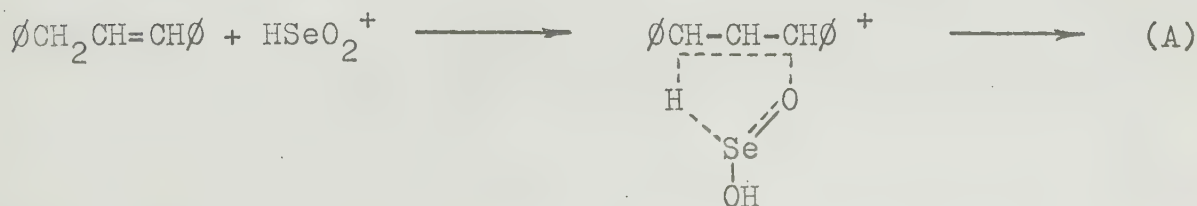
WIBERG et NIELSEN (5) en comparant les oxydations allyliques effectuées sur les alcènes par $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CrO_3 et SeO_2 ont déterminé que les trois premières réactions font intervenir un intermédiaire symétrique, ce qui n'est pas le cas de l'anhydride sélénieux qui conserve l'asymétrie.

SCHAEFFER et HORVATH (6) ont proposé un mécanisme d'action de l'anhydride sélénieux sur les oléfines. En faisant réagir le 1,3 diphénylpropène avec SeO_2 dans l'acide acétique 99% à 115° , ils obtiennent le 1,3 diphényl-2 propèn-1 ol acétate et concluent :

- qu'il y a attaque de la double liaison par SeO_2 (ou son acide conjugué HSeO_2^+).
- que la rupture de la liaison C-H est l'étape déterminante de la réaction
- qu'un intermédiaire symétrique tel que le cation 1,3 diphénylpropényl doit se former d'où le schéma :



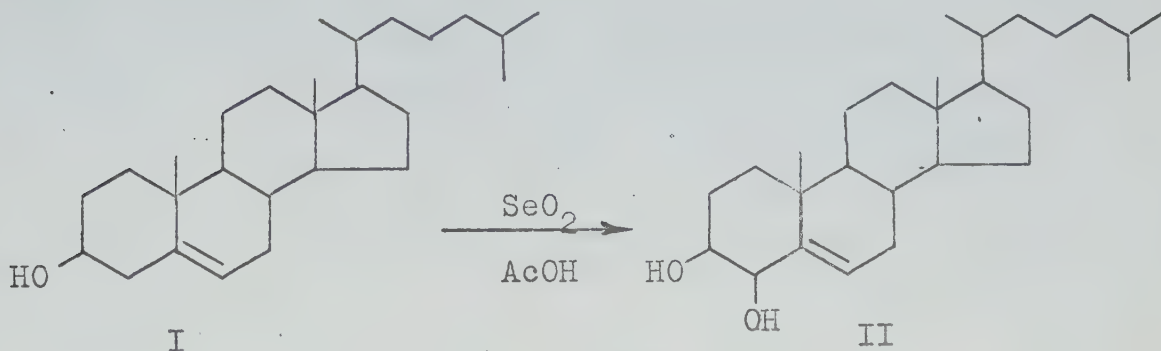
Pour former l'ester (A) la possibilité suivante est envisagée :



Nous avons repris l'oxydation du cholestérol puis nous avons utilisé l'anhydride sélénieux en série fluoro- 3β androst-5 ène et cholest-5 ène.

I . DIHYDROXY-3 β ,4 β CHOLEST-5 ENE II

Il est obtenu par chauffage durant une heure à 80° du cholestérol en solution dans le benzène, l'acide acétique et l'anhydride sélénieux dissout dans le minimum d'eau.

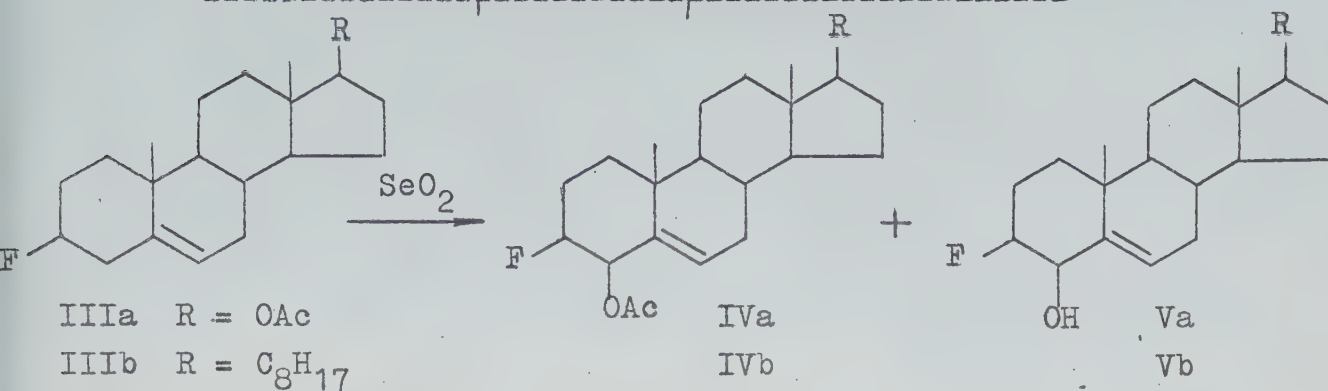


Le diol II présente en I.R. une bande OH libre à 3627 cm^{-1} et une vibration de valence OH associé intramoléculairement à 3579 cm^{-1} . La différence $\Delta\nu = 48 \text{ cm}^{-1}$ correspond à la valeur observée pour le dihydroxy-2 β ,3 β cholestane (9). Le composé II est un cis α glycol. Le spectre R.M.N. du proton, comparé à celui de I, montre un déplacement du méthyle 19 de 0,15 p.p.m. vers les champs faibles, significatif d'un effet diaxial 1-3. Le proton 4 donne un doublet caractéristique de la configuration équatoriale avec une constante de couplage $J_{\text{H}3\alpha\text{H}4\alpha} = 3,5 \text{ Hz}$. Le proton éthylénique 6 est déplacé vers les champs faibles de 0,29 p.p.m. par rapport à sa position observée dans I.

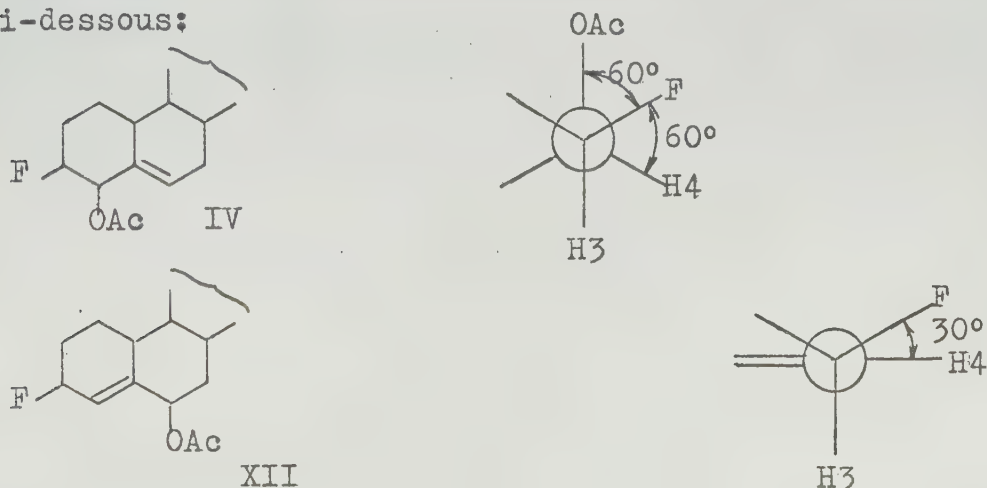
II . ACTION DE L'ANHYDRIDE SELENIEUX SUR LE FLUORO-3 β CHOLEST-5 ENE.

Le fluoro-3 β cholest-5 ène IIIb est obtenu par action de $\text{Et}_2\text{NCF}_2\text{CHClF}$ sur I à 0° en solution dans le chlorure de méthylène anhydre (10). IIIb dissout dans le benzène est ajouté dans le mélange anhydride sélénieux, eau, acide acétique à 75°. Par chromatographie sur silice on isole successivement :

a) le fluoro-3 β acétoxy-4 β cholest-5 ène IVb



Le spectre I.R. est caractéristique d'un composé à fonction acétoxy. Sur le spectre R.M.N. de IVb une interaction diaxiale 1-3 se traduit par un déplacement vers les champs faibles du méthyl 19*. Le proton 3 α donne deux massifs complexes dont la distance, égale à $J_{\text{HF gem}}$, est d'environ 50 Hz. Le proton géminé de la fonction acétoxy sort sous forme d'un quartet, $J_1 = 3,5$ Hz et $J_2 = 5,5$ Hz, preuves d'une configuration équatoriale. Les substitutions possibles sont 4 β ou 6 β , correspondant respectivement à IV et XII dont les projections selon la liaison 3-4 sont données dans le schéma ci-dessous:



* Sauf indications contraires le déplacement du système de résonance d'un proton ou d'un méthyle, pour un composé donné se réfère à la position de l'homologue sur le spectre du produit de départ IIIa ou IIIb.

Dans un composé tel que XII le proton 4 doit sortir sous forme de doublet avec une constante de couplage $J_{H_4 F} = 10 \text{ Hz}$ (11). Les valeurs de J_1 et J_2 ne sont pas de cet ordre de grandeur. Dans le composé IV le couplage homoallylique entre H_6 et $H_{4\beta}$ disparaît et le signal du proton 6, d'ordinaire un doublet élargi, fournit alors un quartet avec:

$$J_{H_6 H_{7\beta}} = 4 \text{ Hz} \quad \text{et} \quad J_{H_6 H_{7\alpha}} = 2 \text{ Hz}$$

Le spectre R.M.N. du fluor donne un doublet centré à $\delta = 119,57 \text{ p.p.m.}$ sur lequel on mesure $J_{H F_{\text{gem}}} = 48 \text{ Hz}$ et la largeur à mi-hauteur $W_{1/2} = 66 \text{ Hz}$. Lorsqu'aucune substitution n'agit en 4, le doublet est à $105,49 \text{ p.p.m.}$ avec $J_{H F_{\text{gem}}} = 50 \text{ Hz}$ et $W_{1/2} = 77 \text{ Hz}$; l'acétoxy- 4β déplace le fluor vers les champs faibles. Le couplage total fluor-proton est diminué de :

$$J_{F_{3\beta} H_{4\beta}} = 77 - 66 = 11 \text{ Hz} \quad (\theta \simeq 60^\circ)$$

Il reste pour tous les couplages :

$$J_{F H_{4\alpha}} + J_{F H_{2\beta}} + J_{F H_{2\alpha}} = 66 - 48 = 18 \text{ Hz}$$

Puisque $J_{F_{3\beta} H_{4\alpha}} = 5,5 \text{ Hz}$,

$$J_{F H_{2\beta}} + J_{F H_{2\alpha}} = 12 \text{ Hz}$$

b) le fluoro-3 β hydroxy-4 β cholest-5 ène Vb

Sur le spectre I.R. on observe une bande de vibration OH libre très faible à 3620 cm^{-1} et une bande OH lié intramoléculairement à 3592 cm^{-1} . En R.M.N. du proton, le méthyle 19 est déplacé de $0,20 \text{ p.p.m.}$ vers les champs faibles par rapport au méthyle du fluorure de cholestéryle. Le proton géminé à la fonction hydroxyle forme un triplet dont les constantes de couplage ont pour valeur

$$J_{H4\beta H3\alpha} = J_{H4\beta F} = 4,5 \text{ Hz}$$

Le proton éthylénique en position 6 fournit $J_{H6 H7\beta} = 4,5 \text{ Hz}$ et $J_{H6 H7\alpha} = 2 \text{ Hz}$ et résonne à un champ plus fort que son homologue dans IVb.

L'acétylation de cet alcool Vb par le mélange pyridine-anhydride acétique conduit à un produit en tous points semblable à IVb.

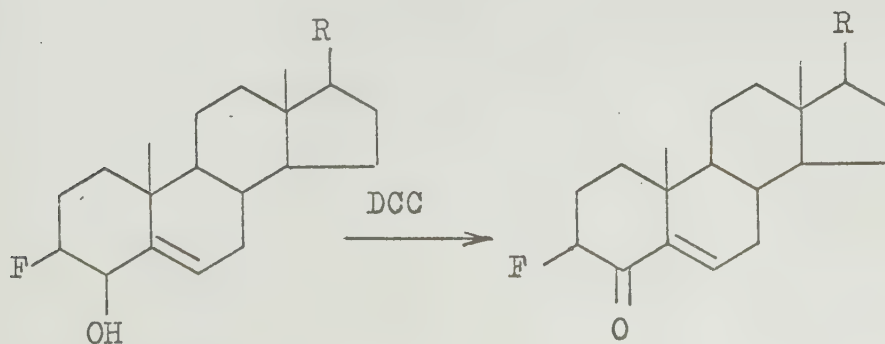
III . FLUORO-3 β OXO-4 CHOLEST-5 ENE VIb

L'alcool précédent Vb s'est montré très difficile à oxyder. Il résiste au bioxyde de manganèse, réactif spécifique d'oxydation des alcools allyliques, ainsi qu'au mélange pyridine-anhydride chromique. Seul le dicyclohexylcarbodiimide dans le diméthylsulfoxyde (12) a permis d'atteindre le but recherché. Le spectre I.R. du nouveau produit est caractéristique d'un carbonyle conjugué; la vibration C=O d'une cyclohexanone conjuguée apparaît vers 1680 cm^{-1} dans CCl_4 ; cette même vibration est située ici à 1713 cm^{-1} indiquant la présence d'une α fluorocétone dont les liaisons C-F et C=O sont sensiblement coplanaires.(18).

Le spectre U.V. de VIb montre un maximum à 240 nm avec une absorption $\epsilon = 8300$.

Pour la cétone conjuguée non fluorée correspondante FIESER (13) donne :

$$\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ nm} \quad \epsilon = 5200$$



Va R = OAc

Vb R = C_8H_{17}

VIa

VIb

Dans le spectre R.M.N. le fluor déplace la résonance du proton 3α de 0,44 p.p.m. vers les champs faibles; comme il n'existe plus de méthylène en 4 chacun des deux massifs est un quartet dont les constantes de couplage ont pour valeur :

$$J_{H3\alpha H2\beta} = 11 \text{ Hz} \quad J_{H3\alpha H2\alpha} = 7 \text{ Hz}$$

Sous l'influence du carbonyle le signal du proton éthylénique 6 est déplacé de 1 p.p.m. vers les champs faibles; sur le quartet on lit :

$$J_{H6 H7\beta} = 4,5 \text{ Hz} \quad J_{H6 H7\alpha} = 2,5 \text{ Hz}$$

La fonction cétone en 4 fait glisser le doublet du fluor ^{19}F vers les champs élevés. La conformation de VIb conduit à une valeur $W 1/2 = 68 \text{ Hz}$ comparable à celle observée sur les spectres de IVb et Vb. Il y a compensation de la somme des constantes de couplage

$J_{F3\beta H2\beta} + J_{F3\beta H2\alpha}$ dans VIb par rapport à la somme :

$$J_{F3\beta H4\alpha} + J_{F3\beta H2\beta} + J_{F3\beta H2\alpha}$$

observée dans IVb ou Vb.

Afin de confirmer les structures des produits issus de l'oxydation par SeO_2 des fluoro- 3β Δ 5-6 stéroïdes, nous avons préparé deux cétones conjuguées 3β fluorées.

IV . FLUORO- 3β OXO-7 CHOLEST-5 ENE VIIb

Ce composé est obtenu par action du tertibutylchromate (14) sur le fluoro- 3β cholest-5 ène IIIb

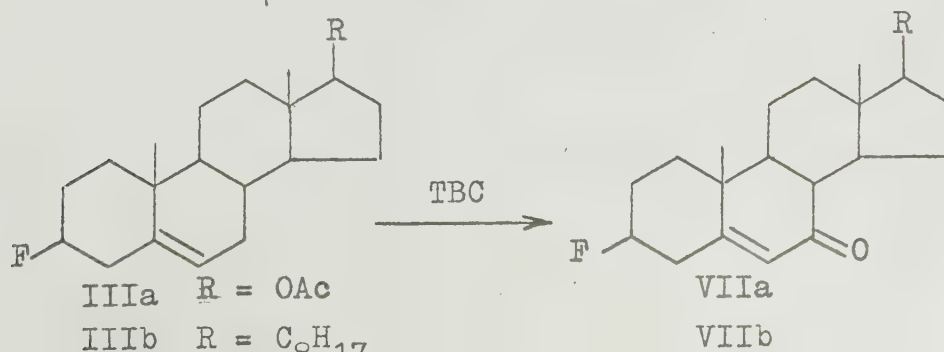


TABLEAU I

	Me18	Me19	H ₃	H ₄	H ₆	H ₁₇
I	9,32	8,99	6,47		d 4,64 W1/2 = 8	
IIIb	9,32	9,00	d 5,63 J _{HF} = 50		d 4,63 W1/2 = 8	
IIIa	9,20	8,97	d 5,65 J _{HF} = 50		d 4,62 W1/2 = 8	t 5,37 J _{HH} = 7,5
II	9,32	8,84	6,47 W1/2 = 20	d 5,90 J _{H4αH3α} = 3,5	q 4,35 J _{H6 H7β} = 5 J _{H6 H7α} = 1,5	
IVb	9,32	8,87	d 5,50 J _{HF} = 50	q 4,42 J _{H4αH3α} = 3,5 J _{H4αF} = 5,5	q 4,12 J _{H6 H7α} = 2 J _{H6 H7β} = 4	
Vb	9,32	8,80	d 5,57 J _{HF} = 50	t 5,69 J _{H4αH3α} = J _{H4αF} = 4,5	q 4,27 J _{H6 H7β} = 4,5 J _{H6 H7α} = 2	
VIb	9,30	9,00	double q 5,19 J _{HF} = 50 J _{H3 H2β} = 11 J _{H3 H2α} = 7		q 3,60 J _{H6 H7β} = 4,5 J _{H6 H7α} = 2,5	
VIIb	9,32	8,79	d 5,51 J _{HF} = 50		s 4,31	
Xb	9,35	9,19	d 5,12 J _{HF} = 50			

TABLEAU I (suite)

	Me18	Me19	H ₃	H ₄	H ₆	H ₁₇
XIb	9,30	8,99	d 4,99 $J_{HF} = 47$	q 3,89 $J_{H4 F} = 12$ $J_{H4 H3\alpha} = 1,5$		
IVa	9,20	8,87	q 5,55 $J_{HF} = 50$	t 4,40 $J_{H4 F} = 5$ $J_{H4 H3\alpha} = 5$	q 4,10 $J_{H6 H7\beta} = 4,5$ $J_{H6 H7\alpha} = 2$	t 5,37 $J_{HH} = 8$
Va	9,20	8,78	d 5,57 $J_{HF} = 50$	q 5,67 $J_{H4 F} = 6$ $J_{H4 H3\alpha} = 3,5$	q 4,27 $J_{H6 H7\alpha} = 4,5$ $J_{H6 H7\beta} = 1,5$	t 5,39 $J_{HH} = 8$
VIa	9,17	8,99	d 5,19 $J_{HF} = 50$ $J_{H3 H2\alpha} = 8$ $J_{H3 H2\beta} = 11$		q 3,57 $J_{H6 H7\beta} = 4,5$ $J_{H6 H7\alpha} = 2,5$	t 5,35 $J_{HH} = 8$
VIIa	9,18	8,77	d 5,55 $J_{HF} = 50$		s 4,29	t 5,40 $J_{HH} = 7,5$
Xa	9,18	9,22	d 5,09 $J_{HF} = 47$			t 5,40 $J_{HH} = 7,5$
XIa	9,17	8,95	4,95 $J_{HF} = 50$ $J_{H3 H2\beta} =$ $J_{H3 H2\alpha} = 9$ $J_{H3 H4} = 2$	q 3,80 $J_{H4 F} = 11$ $J_{H4 H3\alpha} = 2$		t 5,37 $J_{HH} = 7,5$

Les déplacements chimiques sont exprimés en τ et les constantes de couplage en Hertz.

s, d, t, q désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quartet, J les constantes de couplage et W1/2 les largeurs à mi-hauteur des signaux.

TABLEAU II R.M.N. ^{19}F

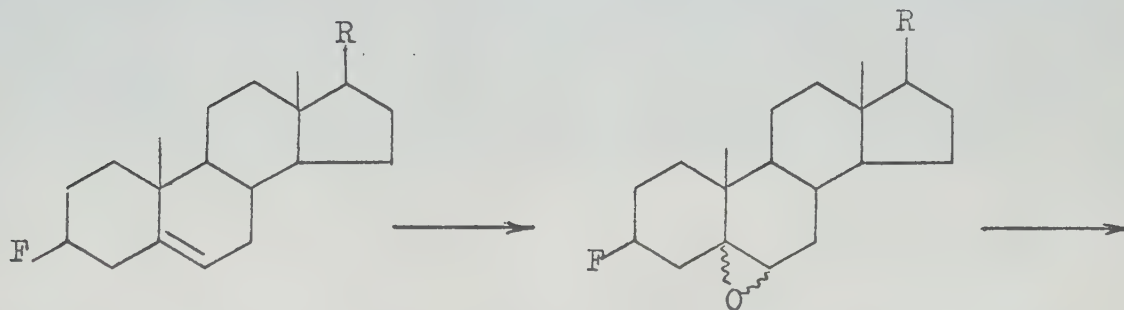
	$\emptyset$ p.p.m.	W1/2 Hz	Couplages H-F observés	
			J_{gem}	W1/2 - J_{gem}
IIIb	104,8 - 105,7	77	50	27
IVb	119,1 - 120,0	66	48	18
Vb	118,7 - 119,6	66	48	18
VIb	124,3 - 125,1	68	48	20
Xb	114,7 - 115,6	73	52	21
XIb	114,0 - 114,8	74	46	28
VIIa	107,3 - 106,4	73	48	25
IVa	118,7 - 119,7	66	48	18
Va	118,8 - 119,7	65	48	17

Les glissements chimiques $\emptyset$ sont exprimés positivement vers les champs croissants à partir du signal de $\emptyset\text{-CF}_3$ pris comme référence interne. Tous les signaux sont des doublets. Les largeurs à mi-hauteur W1/2 sont données à ± 3 Hz.

Les spectres I.R. et U.V. sont caractéristiques d'une cétone conjuguée. Dans le spectre R.M.N. , le proton éthylénique 6 , déplacé vers les champs faibles de 0,32 p.p.m. , apparait sous forme d'un singulet élargi par couplage allylique avec le proton 4 β . Le méthyle 19 subit l'influence du carbonyle en 7 et glisse de 0,21 p.p.m. vers les champs faibles.

V. FLUORO-3 β OXO-6 CHOLEST-4 ENE XIb

La synthèse de ce produit est réalisée selon le schéma suivant:

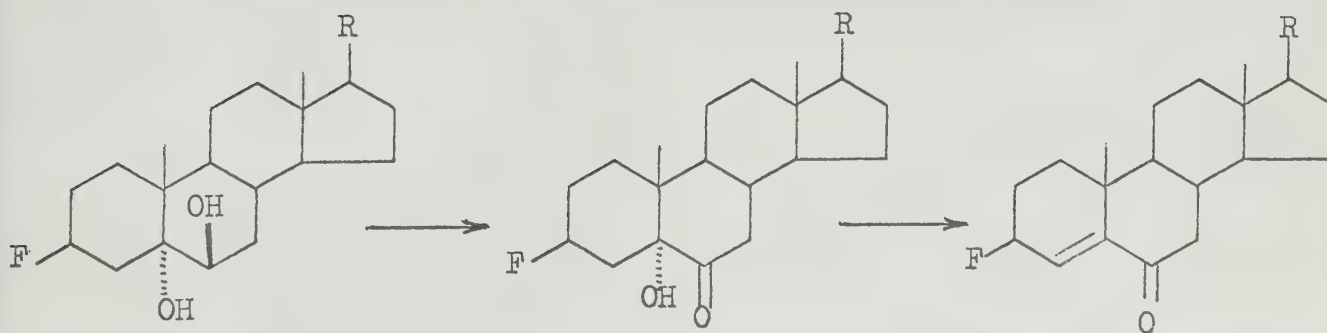


IIIa R = OAc

IIIb R = C₈H₁₇

VIIIa

VIIIb



IXa

IXb

Xa

Xb

XIa

XIb

L'époxydation de IIIb par l'acide paranitroperbenzoïque conduit au mélange des époxydes 5,6 α et 5,6 β . Ces derniers sont ouverts par l'acide periodique en un diol unique IXb dont l'alcool secondaire 6 β est oxydé au moyen du réactif de JONES.(16) pour fournir Xb. La cétone XIb est préparée par déshydratation de Xb à l'aide du chlorure de thionyle dans la pyridine (17).

Sur l'I.R. de IXb on observe deux vibrations OH libre, une à 3630 cm⁻¹ correspondant à l'alcool secondaire 6 β , l'autre à 3600 cm⁻¹ due à l'alcool tertiaire 5 α . L'intermédiaire Xb montre une vibration de valence d'alcool tertiaire à 3598 cm⁻¹. L'association intermoléculaire (17) conduit au dédoublement de la bande carbonyle à 1708-1718 cm⁻¹; cet effet disparaît par dilution et la fonction cétone donne un pic unique à 1722 cm⁻¹. L'U.V. fournit pour XIb les valeurs suivantes :

$$\lambda_{\max} = 236 \text{ nm} \quad \epsilon = 7000$$

FIESER (13) donne pour la cétone non fluorée correspondante :

$$\lambda_{\max} = 244 \text{ nm} \quad \epsilon = 6300$$

En R.M.N. les protons 6 α et 6 β des époxydes VIIIb conduisent respectivement à un doublet de constante J = 2,5 Hz pour l'époxy-5,6 β et un doublet de constante J = 4 Hz pour l'isomère 5,6 α . Le proton 6 α de IXb apparaît comme un triplet caractéristique d'une configuration équatoriale avec une largeur à mi hauteur d'environ 5 Hz. (11).

Le spectre R.M.N. du composé Xb montre un déplacement du méthyle 19 de 0,22 p.p.m. vers les champs forts; cet effet trouve sa cause dans l'électronégativité du substituant 5 α , et ne peut être imputé à l'influence du carbonyle en 6 puisque le méthyle 19 de XIb n'est pas perturbé par rapport à celui du fluorure de cholestéryle. Le doublet du proton 3 α de XIb est déplacé vers les champs faibles de 0,64 p.p.m.; chaque massif est un sextuplet dont les constantes de couplage sont :

$$J_{H3\alpha H2\beta} = 9 \text{ Hz}$$

$$J_{H3\alpha H2\alpha} = 6,5 \text{ Hz}$$

$$J_{H3\alpha H4} = 1,5 \text{ Hz}$$

Le proton éthylénique 4 donne un quartet avec :

$$J_{H4 F} = 12 \text{ Hz}$$

$$J_{H4 H3\alpha} = 1,5 \text{ Hz}$$

Le doublet du fluor ^{19}F est centré à 114,35 p.p.m. ; on y lit $J_{H F_{\text{gem}}} = 46 \text{ Hz}$ et $W 1/2 = 74 \text{ Hz}$.

La somme des constantes de couplage :

$$J_{F3\beta H2\beta} + J_{F3\beta H2\alpha} = 16 \text{ Hz} \quad \text{est approximativement}$$

égale à celle obtenue dans le cas de VIb.

VI . RESULTATS OBTENUS AVEC LE FLUORURE D'ANDROSTENOLONE

Les synthèses précédemment décrites ont été reprises dans la série du fluorure d'androsténolone IIIa. Les résultats obtenus quant à la configuration des produits sont identiques à ceux décrits ci-dessus. Néanmoins les conditions expérimentales pour l'oxydation par l'anhydride sélénieux doivent être modifiées; en procédant comme pour le fluorure de cholestéryle on obtient un rendement de 10%. On arrive à atteindre 30% lorsqu'on effectue la réaction à 110° dans un mélange 50/50 de dioxane et d'acide acétique.

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion ont été déterminés au microscope à platine chauffante de REICHERT et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires spécifiques pour la raie D du sodium ont été déterminés à 25° dans le chloroforme anhydre sur un polarimètre Roussel-Jouan électronique. Les spectres I.R. sont pris dans le tétrachlorure de carbone sur spectrophotomètre BECKMANN IR 8 ou PERKIN-ELMER 221 et les bandes sont données à $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$. Les spectres U.V. sont obtenus sur spectrophotomètre BECKMANN DK 1 en solution dans l'éthanol. Les spectres R.M.N. du proton sont enregistrés dans le deutérochloroforme sur un appareil VARIAN A 60, les déplacements chimiques sont exprimés en τ , les constantes de couplage en Hertz (Hz), le tétraméthylsilane servant de référence interne. Les spectres de R.M.N. du ^{19}F sont enregistrés dans le deutérochloroforme avec le trifluorométhylbenzène comme référence interne sur un appareil VARIAN HR 4311 fréquence 56,4 MHz ; les constantes de couplage sont données à $\pm 3 \text{ Hz}$. Les déterminations microanalytiques du carbone et de l'hydrogène sont réalisées au Laboratoire du C.N.R.S. à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier celles du fluor au Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. de Thiais ainsi qu'à celui de Montpellier.

PARTIE EXPERIMENTALE

Dihydroxy-3 β ,4 β cholest-5ène II

A une solution d'anhydride sélénieux (3g) dans 2cm³ d'eau et 70cm³ d'acide acétique portée à 80° , on ajoute rapidement une solution à même température de cholestérol I (6g) dans le benzène (35cm³). Après une heure de reflux , le mélange est laissé au repos; une filtration élimine le précipité noir de sélénium. Le filtrat benzénique est lavé à l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et concentré sous pression réduite. Le résidu est porté au reflux pendant une heure dans l'acétone mélangée avec du noir animal; après filtration on concentre. Par chromatographie sur silice (300g) on élue au mélange éther-éther de pétrole 40/60 3,5g de produit II.

F= 174-176°

I.R. : CCl₄ (0,005 M) : 3627, 3579 cm⁻¹
(0,05 M) : 3621, 3560, 3400, 1203, 1170, 1060, 1047,
960 cm⁻¹

Fluoro-3 β cholest-5ène IIIb

5cm³ de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sont ajoutés à 0° à une solution de cholestérol I (5g) dans 300cm³ de chlorure de méthylène anhydre. Après cinq heures de réaction on évapore sous vide, chromatographie sur 300g de silice. L'élution à l'éther de pétrole fournit 4,5g de IIIb.

F = 97-98°

I.R.: CCl₄ (0,05 M) : 1128, 1029, 1014, 952 cm⁻¹

Action de l'anhydride sélénieux sur le fluoro-3 β cholest-5ène IIIb

Une solution à 75° d'anhydride sélénieux (1,2g) dans 1 cm⁻³ d'eau et 25 cm³ d'acide acétique est ajoutée rapidement à une solution portée à la même température , de IIIb (2g) dans 12cm³ de benzène. Après une heure de réaction à 75°, le mélange est filtré afin d'éliminer le pré-

cipité de sélénium amorphe. La solution benzénique est alors lavée à l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur 300g de silice. L'élution à l'éther de pétrole permet de récupérer 500mg de produit initial. Le mélange éther de pétrole-éther 95/5 donne 80mg de fluoro-3 β acétoxy-4 β cholest-5ène IVb.

F = 120-122°

Analyse : C₂₉H₄₇O₂F : Cal.% : C 77,97 H 10,60 F 4,25

Tr. : 78,30 10,56 3,78

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1741, 1233, 1170, 1038, 1017, 974 cm⁻¹

Enfin une élution à 90/10 éther de pétrole-éther fournit 1,1g de fluoro-3 β hydroxy-4 β cholest-5ène Vb

F = 115-116°

Analyse : C₂₁H₃₁O₂F : Cal.% : C 80,14 H 11,20 F 4,69

Tr. : 80,27 11,10 3,81

I.R. : CCl₄ (0,005M) : 3620, 3592, cm⁻¹
(0,05M) : 3592, 1162, 1028, 1015, 969 cm⁻¹

Fluoro-3 β oxo-4 cholest-5ène VIb

350mg (1 mmole) de Vb sont dissous dans 1 cm³ de diméthylsulfoxyde (purifié selon TRAYNELIS et VALICENTI (15) et 1,5 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 0,08 cm³ de pyridine anhydre (1 mmole) puis 0,04cm³ d'acide trifluoroacétique (0,5 mmole) et 620mg de dicyclohexylcarbodiimide (3mmoles).Après une nuit à température ambiante le mélange réactionnel est jeté dans l'eau et extrait à l'éther. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le produit brut de réaction est chromatographié sur une colonne de silice (35g); le mélange éther-éther de pétrole 4/96 permet de recueillir 160mg de VIb.

F = 92-95°

Analyse : C₂₇H₄₃O₃F : Cal.% C 80,54 H 10,76 F 4,71

Tr. : 80,48 10,65 3,83

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1713, 1638, 1540, 1172, 1087, 940, 928, 890 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 240 nm ϵ = 8300

Fluoro-3 β oxo-7 cholest-5ène VIIb

1g de IIIb est dissout dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone. On ajoute 10 cm³ de tertibutylchromate, 3 cm³ d'acide acétique; on agite une nuit à 80°. Après addition de 3g d'acide oxalique dans 30 cm³ d'eau à 0°, on laisse revenir à température ambiante, sépare la phase organique, extrait les eaux à l'éther, lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche puis évapore. Le produit brut introduit sur 100g de silice fournit, après élution au mélange éther-éther de pétrole 10/90, 600mg de VIIb.

F = 166-167°

Analyse : C₂₇H₄₃O F : Calc.% C 80,54 H 10,76 F 4,71
Tr. 80,27 10,58 4,56

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1680, 1635, 1291, 1180, 1125, 1030 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 235nm ϵ = 13000

Fluoro-3 β oxo-6 cholest-4ène XIb1) Fluoro-3 β hydroxy-5 α oxo-6 cholestane Xb

Il est obtenu par époxydation de IIIb à l'aide de l'acide paranitroperbenzoïque en solution benzénique anhydre. L'ouverture du mélange d'époxydes 5-6 VIIb se fait dans l'acétone par l'acide périodique dissout dans l'eau. 1g de fluoro-3 β dihydroxy-5 α ,6 β cholestane IXb ainsi obtenu est mis en solution dans 10 cm³ d'acétone; on ajoute 1 cm³ de réactif de JONES (préparé selon la méthode habituelle). La réaction est immédiate; le mélange jeté dans l'eau est extrait à l'éther; on lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau et évapore; le résidu est adsorbé sur 100g de silice. L'élution au mélange éther-éther de pétrole 20/80 permet de récupérer 900mg de Xb.

F = 168-170°

Analyse : C₂₇H₄₅O₂F : Calc.% C 77,09 H 10,78 F 4,51
Tr. 77,13 10,72 4,44

I.R. CCl₄ (0,005M) : 3598, 3490 cm⁻¹
(40mg/100cm³) : 1722 cm⁻¹

(0,05M) : 3595, 3460, 1718, 1708, 1285, 1248, 1161,
1040, 1002, 970 cm⁻¹

2) Fluoro-3 β oxo-6 cholest-4ène XIb

500 mg de produit Xb sont dissous dans 4 cm³ de pyridine anhydre; la solution est refroidie à 0°; on y ajoute 1,1 cm³ de chlorure de thionyle. La réaction est immédiate; on verse sur la glace pilée, extrait à l'éther, lave à l'acide chlorhydrique 10%, au bicarbonate de sodium puis à l'eau; on sèche et évapore. Après adsorption sur silice (50 g) l'élution à 15% d'éther dans l'éther de pétrole fournit 450 mg de XIb.

F = 127-128°

Analyse : C₂₇H₄₃O F : Calc.% C 80,54 H 10,76 F 4,83
Tr. 80,35 10,76 4,83

I.R. : CCl₄ (40 mg/100 cm³) : 1710, 1702, 1698 cm⁻¹
(0,05M) : 1698, 1640, 1260, 1235, 1110, 1088, 1065,
1052, 982 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 236 nm ϵ = 7000

Fluoro-3 β acétoxy-17 β androst-5ène IIIa

On procède de la même façon que pour IIIb mais à partir de l'hydroxy-3 β oxo-17 androst-5ène (5 g). Sur 300 g de silice l'élution au mélange éther-éther de pétrole 5/95 permet d'obtenir 4,5 g de fluoro-3 β oxo-17 androst-5ène (F = 157-158°) qui sont dissous dans 150 cm³ d'éther anhydre; à cette solution on ajoute 500 mg d'aluminohydrure de lithium et on porte 3 heures à reflux. Après refroidissement le complexe est détruit à l'aide d'une solution glacée d'acide chlorhydrique dilué. Les éthers décantés sont lavés à l'eau puis séchés et évaporés; le produit de réaction est placé directement dans le mélange acétylant composé de pyridine anhydre et d'anhydride acétique dans les proportions 20 cm³/15 cm³. Après une nuit à température ambiante la solution est jetée sur la glace pilée et extraite à l'éther. Les éthers sont lavés successivement à l'acide chlorhydrique 10%, au bicarbonate de sodium puis à l'eau, séchés et évaporés. Le résidu est monté sur une colonne de silice (30 g); le mélange éther-éther de pétrole 10/90 permet d'obtenir 4,2 g de IIIa.

F = 180-182°

Analyse : $C_{21}H_{31}O_2F$: Calc.% C 75,41 H 9,34

Tr. 75,50 9,41

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1734, 1244, 1131, 1031, 1014, 953, 942 cm^{-1}

Action de l'anhydride sélénieux sur le fluoro-3 β acétoxy-17 β androst-5ène IIIa

A une solution de IIIa (2 g) dans 20 cm^3 de dioxanne et portée à 100°, on ajoute rapidement une solution à température identique de 1 g d'anhydride sélénieux dans 2 cm^3 d'eau et d'un mélange 50/50 d'acide acétique-dioxanne. Après 1 h 30 de réaction à 110°, le produit est extrait selon la méthode utilisée pour II. Une chromatographie sur silice (200 g) permet d'éluer au mélange éther-éther de pétrole 20/80 100 mg de fluoro-3 β diacétoxy-4 β ,17 β androst-5ène IVa.

F = 158-160°

Analyse : $C_{23}H_{33}O_4F$: Calc.% C 70,38 H 8,47 F 4,83

Tr. 70,59 8,47 3,65

I;R. : CCl_4 (0,05M) : 1738, 1249, 1168, 1140, 1072, 1056, 1042, 1028, 1021, 976 cm^{-1}

Une élution au mélange éther-éther de pétrole 30/70 permet d'obtenir 600 mg de fluoro-3 β hydroxy-4 β acétoxy-17 β androst-5ène Va

F = 193-195°

Analyse : $C_{21}H_{31}O_3F$: Calc.% C 71,86 H 8,91 F 5,42

Tr. 71,64 8,83 5,10

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3612, 3592 cm^{-1}
(0,05M) : 3621, 1737, 1245, 1161, 1076, 1026, 1017, 967 cm^{-1}

Fluoro-3 β acétoxy-17 β oxo-4 androst-5ène VIa

On procède de la même façon que pour VIb sur 600 mg de produit Va. Après une nuit de réaction on recueille environ 600 mg de brut que l'on chromatographie sur 60 g de silice. L'élution avec éther éther de pétrole 25/75 fournit 300 mg de VIa.

F = 140-141°

$[\alpha]_D = -84^{\circ}$

Analyse : $C_{21}H_{19}O_3F$: Calc.% C 72,38 H 8,38 F 5,45

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1715, 1640, 1330, 1250, 1175, 1150,
1132, 1090, 1052, 1040, 938, 892 cm^{-1}
U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ nm}$ $\epsilon = 7100$

Fluoro-3 β acétoxy-17 β oxo-7 androst-5ène VIIa

On se rapporte au mode opératoire de VIIb . 1 g de IIIa conduit, après réaction puis chromatographie sur silice (100 g) et élution au mélange éther-éther de pétrole 25/75, à 600 mg de VIIa.

F = 186-188° $[\alpha]_{\text{D}} = -10^{\circ}$

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}$: Calc.% C 72,38 H 8,38 F 5,45
Tr. 72,63 8,58 5,22

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1739, 1678, 1632, 1291, 1249, 1189, 1121,
1033, 949 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$ $\epsilon = 12200$

Fluoro-3 β acétoxy-17 β oxo-6 androst-4ène XIa

1) Fluoro-3 β hydroxy-5 α acétoxy-17 β androstane Xa

Il est obtenu de la même façon que Xb par époxydation de IIIa, puis ouverture en diol 5 α ,6 β IXa; ce dernier produit est oxydé à l'aide du réactif de JONES; après traitement selon la méthode habituelle, le brut est chromatographié sur silice (200 g). Le mélange éther-éther de pétrole 30/70 permet de recueillir 1,2 g de Xa.

F = 199-200° $[\alpha]_{\text{D}} = -5^{\circ}$

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{F}$: Calc.% C 68,32 H 8,52 F 5,18
Tr. 69,04 8,47 5,25

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3598, 3470 cm^{-1}
(0,05M) : 1740, 1720; 1241, 1045, 1027, 1002,
970 cm^{-1}

2) Fluoro-3 β acétoxy-17 β oxo-6 androst-4ène XIa

800 mg de Xa sont soumis à la déshydratation dans le mélange à 0°, composé de pyridine (6 cm^3) et de chlorure de thionyle

(1,8 cm³). Après 1/4 d'heure de réaction on extrait selon le processus habituel. Une chromatographie sur 80g de silice permet de récupérer au mélange éluant éther-éther de pétrole 25/75 550 mg de XIa.

$$F = 134-135^a$$

$$[\alpha]_D = -3^a$$

Analyse : C₂₁H₂₉O₃F : Calc. % C 72,38 H 8,38 F 5,45
Tr. 72,58 8,32 5,51

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1743 , 1700 , 1642 , 1240 , 1050 , 1033 ,
980 cm⁻¹.

U.V. : $\lambda_{\max} = 235 \text{ nm}$

$$\epsilon = 5800$$

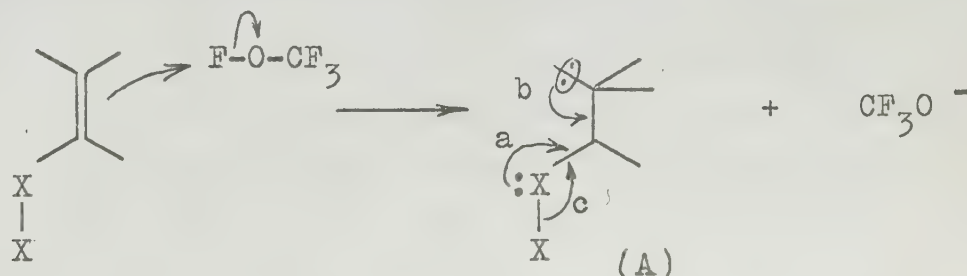
BIBLIOGRAPHIE

- 1) GMELIN'S, Handbuch der Organischen Chemie, Verlag Chemie, Berlin 1907, p. 756-764.
- 2) H.L. RILEY, J.F. MORLEY, N.A.C. FRIEND, J. chem. Soc. , 1932, 1875.
- 3) O. ROSENHEIM, W.W. STARLING, J. chem. Soc., 1937, 377.
- 4) S.P. PATHAK, G.H. KULKARNI, Chem. and Ind., 1968, 27, 913.
- 5) K.B. WIBERG, S.D. NIELSEN, J. org. Chem., 1964, 28, 3353.
- 6) J.P. SCHAEFER, B. HORVATH, Tetrahedron Letters, 1964, 30, 2023.
- 7) J.E. PIRE, F.H. LINGOLN, G.B. SPERO, R.W. JACKSON, J.L. THOMPSON, Steroids, 1968, 11, 755.
- 8) V.A. PETROW, J. chem. Soc., 1939, 998.
- 9) M. FETIZON, M. GOLFIER, J. RENS, Bull. Soc. Chim., 1967, 2680.
- 10) L.H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, D. CUADRIELLO, A.D. CROSS, J. org. Chem., 1964, 29, 2187.
- 11) J.C. BRIAL, Thèse Montpellier, 1968.
- 12) K.E. PFITZNER, J.G. MOFFAT, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 5670.
- 13) L.F. FIESER, M. FIESER, "Steroids" Reinhold publishing Corporation New-York, Chapman and Hall Ltd, London, p. 19.
- 14) K. HEUSLER, A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta, 1952, 35, 284.
- 15) V.J. TRAYNELIS, W.L. HERGENROTHER, J.R. LIVINGSTON, J.A. VALICENTI, J. org. Chem., 1962, 27, 2377.
- 16) A. BOWERS, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES, A.J. LEMIN, J. chem. Soc., 1953, 2548.
- 17) H.B. HENBEST, T.I. WRIGLEY, J. chem. Soc., 1957, 4765.
- 18) L.J. BELLAMY, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", London Methuen and Co. Ltd., 1958, p. 139.

C H A P I T R E I I

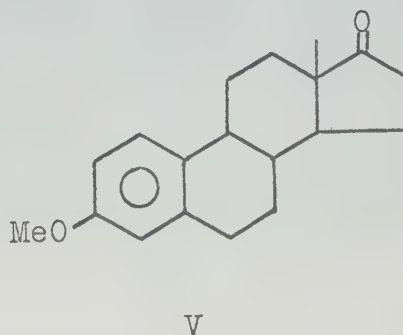
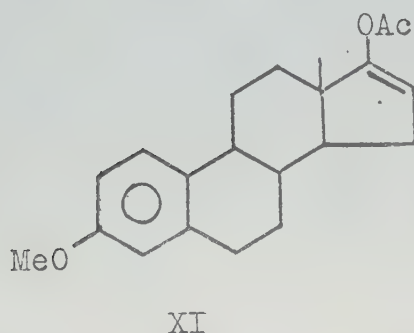
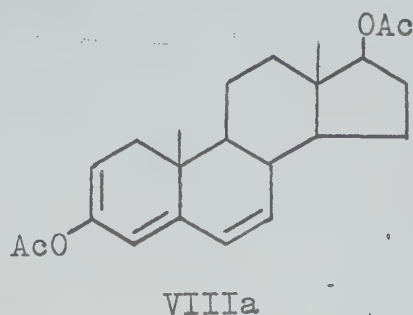
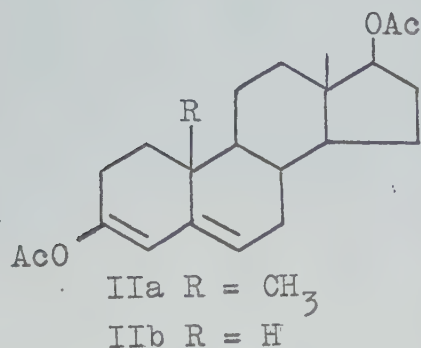
SYNTHESE DE FLUOROCETONES PAR ACTION DE CF_3OF^*

Le trifluorométhylhypofluorite utilisé pour la première fois par D.H.R. BARTON (1) (2) (3) est un réactif de choix pour effectuer des fluorations spécifiques sur le squelette stéroïdique. Comme le fluorure de perchlore, le trifluorométhylhypofluorite possède une grande réactivité vis à vis des doubles liaisons, riches en électrons.



Dans un premier temps il y a attaque des électrons π sur le fluor pour donner l'intermédiaire (A). Si X fournit des électrons (A) sera stabilisé dans le sens a; à ce stade il pourra y avoir capture du nucléophile et addition ou hydrolyse pour fournir la fluorocétone. Si X est un faible donneur d'électrons, il y a réarrangement dans le sens b ou c; la double liaison ainsi formée peut être attaquée de nouveau par le réactif.

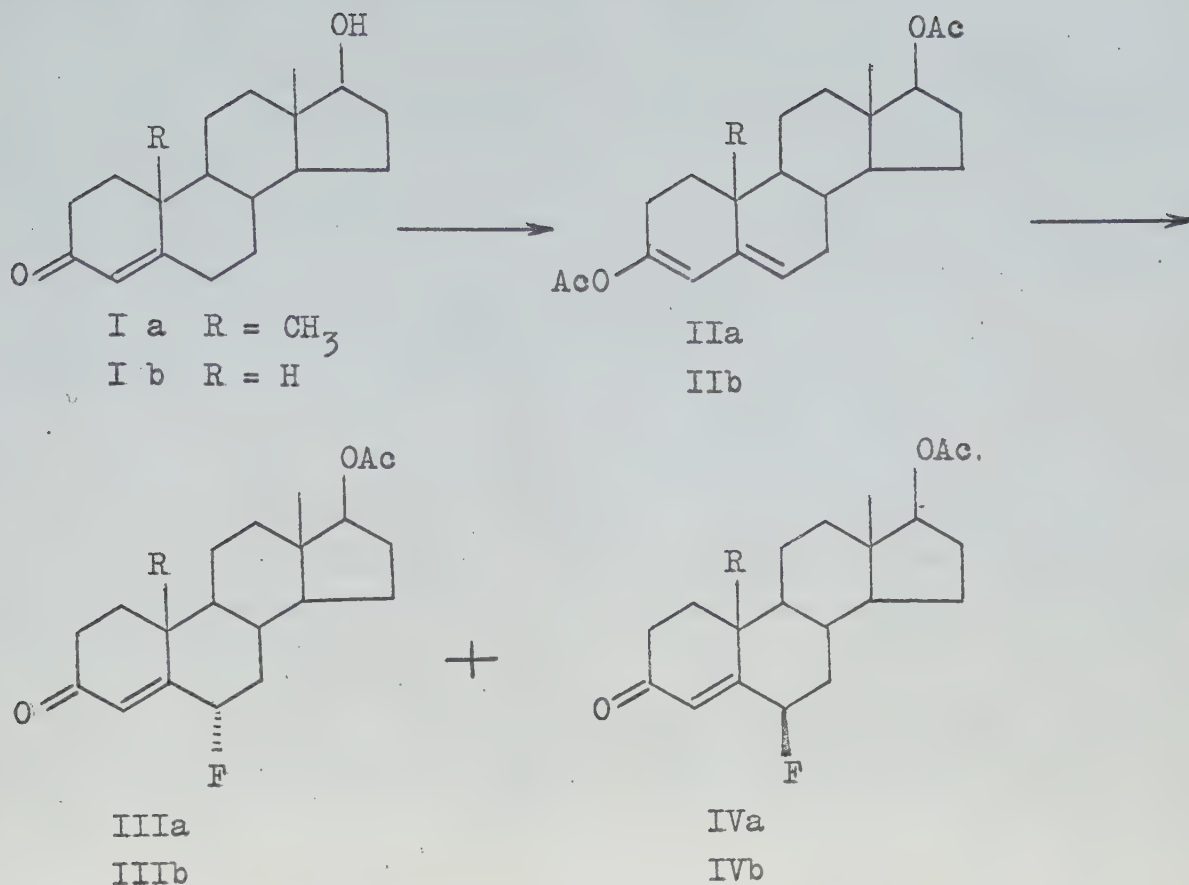
Nous rapportons ici l'action de CF_3OF sur les acétates d'énol d'une part, et sur les composés aromatiques d'autre part.



I. ACTION SUR LES ACETATES D'ENOL.

a) Fluoro-6 acétoxy-17 β oxo-3 androst-4 ène IIIa, IVa, et Fluoro-6 acétoxy-17 β oxo-3 estro-4 ène IIIb, IVb.

Les composés IIIa et IVa ont été synthétisés par BARTON (1), IIIb et IVb par PATAKI (6). IIa et IIb, préparés à partir des ènones correspondantes par action du mélange anhydride acétique et chlorure d'acétyle à reflux (4), sont soumis à l'action de CF_3OF à -70° dans le trichlorofluorométhane additionné d'un peu de chloroforme pour faciliter la solubilisation (1). La réaction est suivie en C.C.M. et les cétones IV et IIIb sont purifiées directement par chromatographie du brut réactionnel. La cétone IIIa, difficilement séparable de son épimère IVa, est isolée après équilibration du mélange par l'acide chlorhydrique gazeux en saturation dans l'acétate d'éthyle.



Etude spectrographique

En R.M.N. le proton 6 des composés IIa et IIb apparaît sous forme d'un singulet très élargi par le couplage avec le méthylène en 7 (et sans doute avec le proton 10 β pour IIb) ($W_{1/2} = 9$ Hz). Le proton 4 présente un aspect semblable par son couplage avec H₂ β ($W_{1/2} = 4$ Hz).

Des structures identiques à IIIa et IVa ont été étudiées par WITTRUCK (7) et par CROSS (8) (9). La règle des vecteurs s'applique à IVa : le fluor 6 β situé à 5 liaisons σ d'un proton du méthyle 19, élargit ce dernier : $W_{1/2} = 5$ Hz. Ce phénomène est attribué à la transmission des états de spin des deux noyaux H₁₉ et F_{6 β} , par recouvrement de leurs orbitales à travers l'espace. Dans le système oxo-3 Δ 4, le proton 4 se présente sous forme d'un singulet élargi, avec $W_{1/2} = 5$ Hz, par faible couplage avec le proton 6 β . Par analogie le signal du proton éthylénique de IVa se trouve dédoublé, avec $J_{H_4 F} = 5$ Hz.

Les protons 6 géminés au fluor sortent dans les deux cas sous forme d'un double massif :

pour IVa un double triplet : $J_{H6\alpha F} = 50 \text{ Hz}$

$$J_{H6\alpha H7\alpha} = J_{H6\alpha H7\beta} = 2,5 \text{ Hz} .$$

pour IIIa $J_{H F_{gem}} = 50 \text{ Hz}$

En traitant dans l'ordre $H6\beta$, $H4$ et $F6\alpha$ de IIIa tel un système ABX, on en déduit que le couplage $H4 F6\alpha$ est compris entre 0,5 et 1,2 Hz pour un angle dièdre $C4-H4-C6-F6\alpha$ d'environ 15° . Cette valeur est nettement plus faible que celle observée dans IVa pour $H4 F6\beta$ avec un dièdre $C4-H4-C6-F6\beta$ d'environ 90° .

La R.M.N. du fluor ^{19}F permet d'analyser les constantes de couplage proton-fluor à plus ou moins 3 Hz. Le signal du fluor 6α de IIIa se présente comme un doublet caractéristique d'une position équatoriale avec $J_{H F_{gem}} = 50 \text{ Hz}$ et $W1/2 = 70 \text{ Hz}$.

Le spectre du fluor 6β de IVa est un sextuplet dont la largeur à mi-hauteur $W1/2 = 120 \text{ Hz}$ indique une position axiale:

$$J_{H F_{gem}} = 48 \text{ Hz}$$

$$J_{F H7\alpha} = 48 \text{ Hz}$$

$$J_{H4 F} + J_{H7\beta F} + J_{CH3 F} = 15 \text{ Hz}$$

D'après la R.M.N. du proton :

$$J_{H4 F} = 5 \text{ Hz}$$

$$J_{CH3 F} = 2-3 \text{ Hz}$$

on en déduit : $J_{H7\beta F} = 7 \text{ Hz} .$

En série 19nor seuls interviennent les couplages allyliques. Dans IIIb le proton 6β apparaît sous forme de double massif avec une largeur à mi-hauteur de 21 Hz. Le proton 4 est un singulet élargi par couplage avec $H6\beta$ et $H10\beta$.

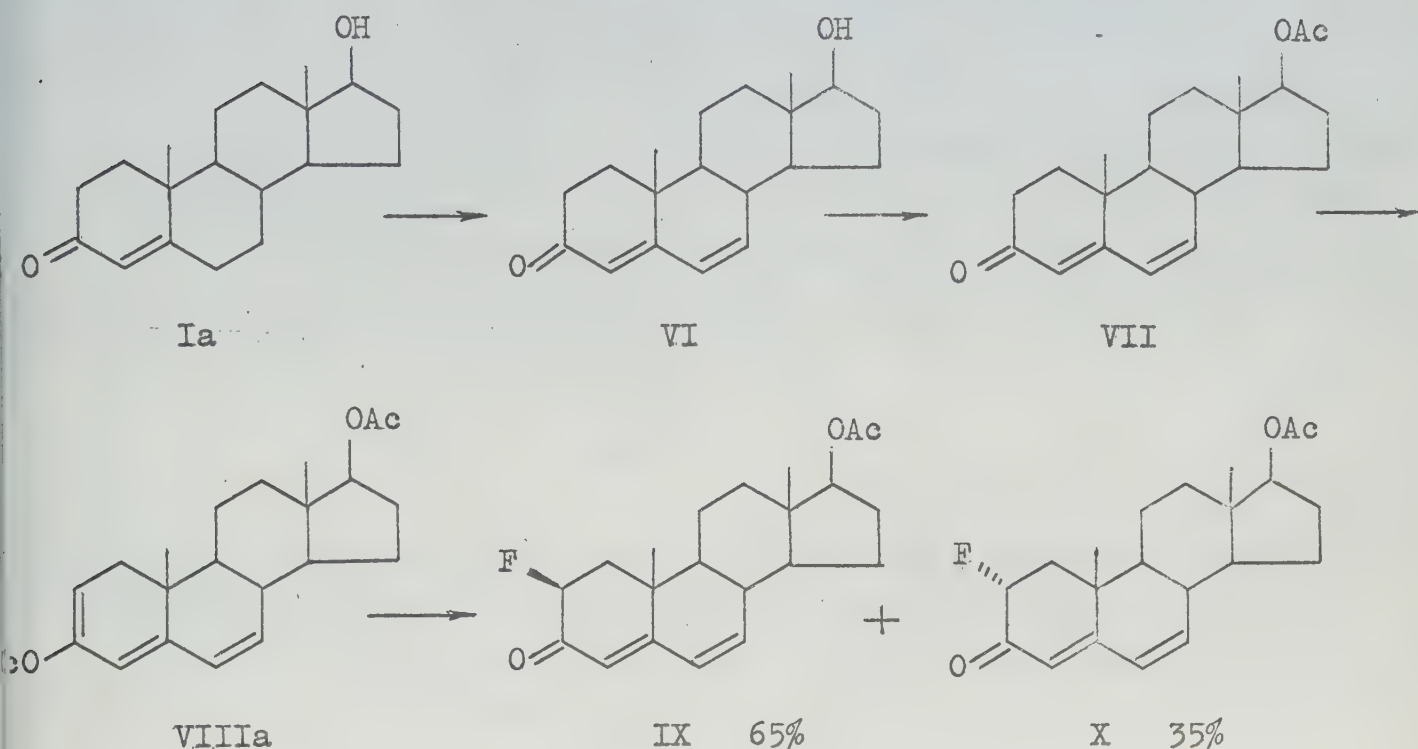
Dans IVb le proton 6α fournit le même système que dans IVa; le proton 4 est un quartet sur lequel on lit :

$$J_{H4 F} = 5 \text{ Hz}$$

$$J_{H4 H10 \beta} = 1,7 \text{ Hz}.$$

Les spectres R.M.N. du fluor ^{19}F de IIIb et IVb sont identiques à ceux de leurs homologues 10 méthylés.

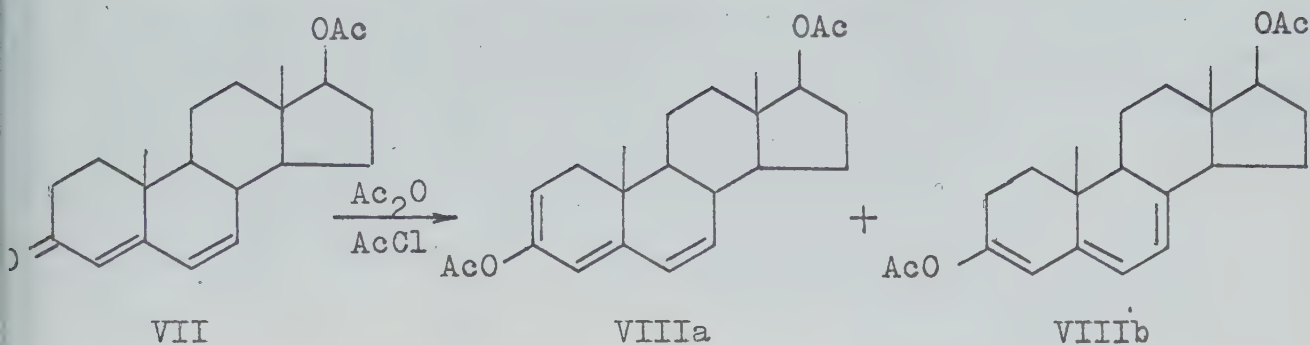
b) Fluoro-2 acétoxy-17 β oxo-3 androst-4,6 diène IX, X



La diénone VI est obtenue par action du chloranile sur la testostérone Ia à reflux dans l'alcool tertiobutylique (10); pour des raisons de solubilité, VI est acétylé immédiatement après la réaction de deshydrogénation. Le composé VII fournit uniquement VIII lorsqu'il est traité par l'acétate d'isopropényle en présence d'une trace d'acide sulfurique (11).

Le composé VIIIa possède la structure triénique indiquée: il absorbe en U.V. à 302 nm (son isomère VIIIb absorberait à 305 et 316 nm). L'intégration des signaux R.M.N. fournit quatre protons

éthyléniques au lieu de trois attendus pour VIIIb.



De plus, le spectre R.M.N. dans CDCl_3 du mélange de ces deux isomères, obtenu par reflux de VII (11) dans l'anhydride acétique et le chlorure d'acétyle, montre quatre méthyles que l'on peut attribuer comme suit :

	CH_3 18	CH_3 19
VIIIa	9,16	8,96
VIIIb	9,25	9,00

Les protons 4 de VII et VIIIa fournissent chacun un singulet. Les protons 6 et 7 donnent pour VII un singulet et pour VIIIa la partie AB à huit raies d'un système ABX ($X = \text{H}_8 \beta$); sur les deux groupes de quatre raies, on lit :

$$J_{\text{H H}_8} = 2,5 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}_6 \text{H}_7} = 10 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H H}_8} = 2 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}_6 \text{H}_7} = 10 \text{ Hz}$$

La valeur de 10 Hz est caractéristique d'une constante de couplage H H cis. Les deux autres valeurs $J_{\text{H H}_8}$ étant de l'ordre de grandeur d'un couplage vicinal ou allylique, il n'est pas possible de les attribuer avec certitude à chacun des deux protons 6 et 7.

La liaison 2-3 étant la seule partie activée de la molécule, l'action de CF_3OF conduit principalement aux deux cétones épimères IX et X fluorées en 2. Les produits secondaires dus à la réactivité

TABLEAU I

	Me18	Me19	H ₆	H ₂	H ₄	H ₆ H ₇
IIa	9,17	8,99	s 4,61 W1/2 = 9		s 4,34 W1/2 = 4	
IIIa	9,15	8,80	4,88 W1/2 = 24		s 3,90 W1/2 = 4	
IVa	9,13	8,85 W1/2 =3,5	double t 5,00 J _{H H} = 2,5		d 4,12 J _{H F} = 5	
IIb	9,17		4,55 W1/2 = 9		s 4,27 W1/2 = 4	
IIIb	9,14		5,00 W1/2 = 21		s 3,80 W1/2 = 4,5	
IVb	9,13		double t 4,97 J _{H H} = 2,5		q 4,05 J _{H4 F} = 5 J _{H4H10} + J _{H4H2α} = 1,7	
VII	9,12	8,89			s 4,35	s 3,91
VIII	9,16	8,96				
IX	9,10	8,74 W1/2 =2,5		double t J _{H H} = 3	s 4,15 W1/2 = 3	s 3,75
X	9,10	8,94		double q 4,78 J _{H2 βH1β} = 6 J _{H2 H1} = 13	d 4,25 J _{H4H2α} = 4,5	s 3,82

TABLEAU I (suite)

	Me18	Me (OMe)	H ₁₆	H ₁	H ₂	H ₄
XI	9,08	6,25	4,47 W1/2 = 6	d 2,82 J _{H1 H2} = 8	q 3,30 J _{H2 H1} = 8 J _{H2 H4} = 3	s 3,37
XII	8,98		double t J _{H H} = 4 4,89	q 2,92 J _{H1 H2} = 10 J _{H1 F} = 4,5	double q J _{H1 H2} = 10 J _{H2 H4} = J _{H2 F10} = 1,5	s 3,93 W1/2 = 4,5
III	9,06	6,24	double t 4,88 J _{H H} = 4	d 2,82 J _{H1 H2} = 8	q 3,30 J _{H2 H1} = 8 J _{H2 H4} = 3	s 3,37
XIV	9,13	6,21	double m 4,53 W1/2 = 10	d 2,82 J _{H1 H2} = 8	q 3,30 J _{H2 H1} = 8 J _{H2 H4} = 3	s 3,37
XV	9,03			q 2,90 J _{H1 H2} = 10 J _{H1 F10} = 7	double q 3,77 J _{H2 H4} = J _{H2 F10} = 1,5	s 3,93 W1/2 = 4,5
XVI	9,08	6,12		système ABX: J _{AX} = 0 A = H1 B = H2 X = F4 J _{H2 H2} = 9,5 J _{H2 F4} = 8,5 399-407,5-416-417,5-427		
VII	9,03			q 2,86 J _{H1 H2} = 10 J _{H1 F10} = 7	q 3,72 J _{H2 H1} = 10 J _{H2 F4} = 7	

TABLEAU I (suite)

	Me18	Me (OMe)	H ₁₆	H ₁	H ₂	H ₄
XVIII	9,15				syst. ABX dégénéré $A = H_2 \quad B = H_3$ $X = F$ $\approx 3,21$	

Les glissements chimiques τ sont exprimés en p.p.m., les constantes de couplage J et les largeurs à mi-hauteur W_{1/2} en Hertz.

s, d, t, q, m désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quartet et massif.

Les protons 6 géminés au fluor sortent sous forme de double massif de constante $J_{H \text{ Fgem}} = 50 \text{ Hz}$.

Le signal du proton 17 α présente toujours le même aspect : un triplet de constante $J_{H \text{ H}} = 8$, centré à 5,35 p.p.m. environ.

Le méthyle du groupe acétoxy-17 β donne un singulet à 7,95 p.p.m. et celui de l'acétoxy-3 β un singulet à 7,88 p.p.m. sauf pour XVIII où on le trouve à 7,77 p.p.m.

TABLEAU II R.M.N. du ^{19}F

IIIa	$d \quad 120,8$ $J_{\text{H Fgem}} = 50 \quad W_{1/2} = 70$
IVa	$\text{double } t \quad 102,76$ $J_{\text{F H7}\alpha} = 48$ $J_{\text{H Fgem}} = 48$ $J_{\text{H4 F}} + J_{\text{H F6}\alpha} + J_{\text{F CH}_3} = 15$
IIIb	$d \quad 118,7$ $J_{\text{H Fgem}} = 50 \quad W_{1/2} = 66,2$
IVb	$\text{double } t \quad 108,06$ $J_{\text{H Fgem}} = 50$ $J_{\text{H7}\alpha \text{ F}} = 50$ $J_{\text{H4 F}} + J_{\text{F H7}\beta} = 10$
X	$d \quad 133,7$ $J_{\text{H Fgem}} = 50 \quad W_{1/2} = 56,6$
IX	$\text{double } t \quad 114,0$ $J_{\text{H Fgem}} = 49$ $J_{\text{H1}\alpha \text{ F}} = 49$ $J_{\text{H4 F}} + J_{\text{H1}\beta \text{ F}} + J_{\text{F CH}_3} = 18$
XVIII	$t \quad 57,08$ $J_{\text{H2 F4}} = J_{\text{H3 F4}} = 7$

TABLEAU II (suite)

XII	$F10 : q \quad 102,40$ $J_{F10 \ H9\alpha} = 28$ $J_{F10 \ H1} = 7,5$	$F16\alpha : \text{quintuplet}$ 130 $J_{H15\alpha \ F} = J_{H15\beta \ F} = 27$
XIII		$F16\alpha : \text{quintuplet}$ $129,81$ $J_{H15\alpha \ F} = J_{H15\beta \ F} = 27$
XIV	$F (OCF_3) : d \quad -25,9$ $J_{F \ F16\alpha} = 14$	$F16\alpha : \text{massif}$ $122,15$
XV	$F10 : d \quad 102,66$ $J_{H9\alpha \ F} = 28$	
XVI	$F4 : d \quad 77,13$ $J_{H2 \ F} = 8$	
XVII	$F4 : q \quad 75,82$ $J_{H2 \ F4} = 6,5$ $J_{F4 \ H6} + J_{F4 \ F10} = 3,5$	$F10 : q \quad 103,04$ $J_{H9\alpha \ F10} = 26$ $J_{H1 \ F10} = 6,5$

Les glissements chimiques δ sont exprimés en p.p.m. positivement vers les champs croissants à partir du signal $\delta\text{-CF}_3$ pris comme référence interne.

des doubles liaisons 4-5 et 6-7 n'ont pu être isolés.

La fréquence de vibration du carbonyle de IX est identique à celle de VII, ce qui suppose un fluor axial. En R.M.N. le méthyle 19 est élargi par couplage avec le fluor; les protons 6 et 7 donnent un singulet, le proton 2 α un double triplet:

$$J_{H2\alpha F} = 50 \text{ Hz} \quad J_{H2\alpha H1\beta} = J_{H2\alpha H1\alpha} = 3 \text{ Hz} .$$

Le fluor fournit un sextuplet de largeur à mi-hauteur $W_{1/2} = 120 \text{ Hz}$ preuve de sa configuration axiale:

$$J_H F_{gem} = 49 \text{ Hz} \quad J_{H1\alpha F} = 49 \text{ Hz}$$

$$J_{H1\beta F} + J_{CH3 F} = 18 \text{ Hz}$$

$$\text{Or } J_{CH3 F} = 2 \text{ Hz} \quad \text{donc} \quad J_{H2\beta F} = 16 \text{ Hz} .$$

La fluorocétone X, très difficile à isoler de son épimère 2 β F a été mise en évidence par son spectre I.R. caractéristique d'une α fluorocétone avec déplacement de la vibration du carbonyle vers les faibles longueurs d'onde par rapport à VII. En R.M.N. les protons 6 et 7 donnent un singulet, le proton 2 β un double quartet:

$$J_H F_{gem} = 50 \text{ Hz} , \quad J_{H2\beta H1\beta} = 6 \text{ Hz} , \quad J_{H2\beta H1\alpha} = 13 \text{ Hz} .$$

Le proton 4 fournit un doublet par couplage avec F2 α au travers du carbonyle :

$$J_{F2\alpha H4} = 4,5 \text{ Hz} .$$

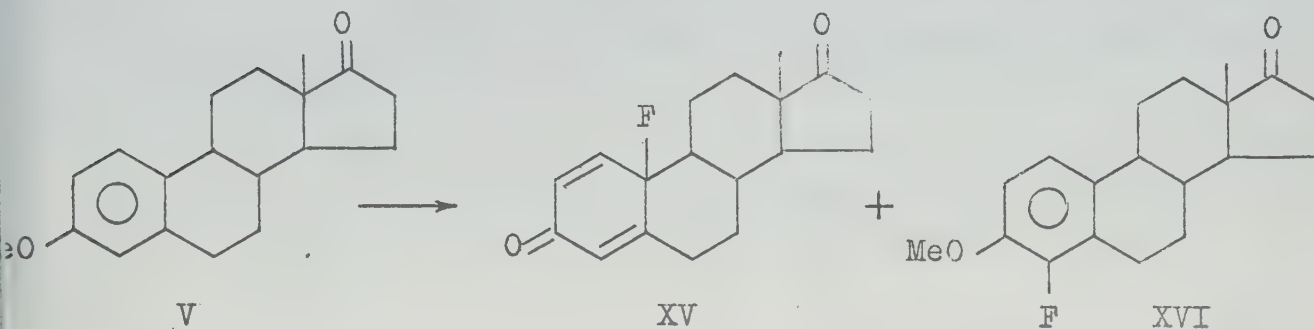
Le signal du fluor est un doublet de largeur à mi-hauteur $W_{1/2} = 66 \text{ Hz}$. Puisque $J_H F_{gem} = 50 \text{ Hz}$ il reste environ 11 Hz de couplage entre F2 α et le méthylène en 1.

Dans les exemples précédents, le fluor équatorial résonne à des champs plus forts que l'épimère axial, à l'inverse de ce qui est habituellement observé (12) (13). La proximité du groupe carbonyle ou de la double liaison 4-5, plaçant les fluors axiaux dans leur cône d'anisotropie, est à l'origine de cette variation de glissement chimique.

II . ACTION SUR LES DERIVES AROMATIQUES.

a) Action de CF_3OF sur le méthoxy-3 oxo-17 estra-1,3,5(10) triène

BARTON (2) a décrit cette réaction qui, sans excès de réactif, conduit à un produit prépondérant, le fluoro-10 β dioxo-3,17 estra-1,4 diène XV présentant en I.R. et en U.V. les caractéristiques d'une diénone cross-conjuguée.



Son spectre R.M.N. fournit pour le proton 1 un quartet :

$$J_{\text{H1 H2}} = 10 \text{ Hz} \qquad J_{\text{H1 F10}} = 7 \text{ Hz}$$

Le proton 2 donne un double quartet :

$$J_{\text{H1 H2}} = 10 \text{ Hz} \qquad J_{\text{H2 H4}} = J_{\text{H2 F10}} = 1,5 \text{ Hz} .$$

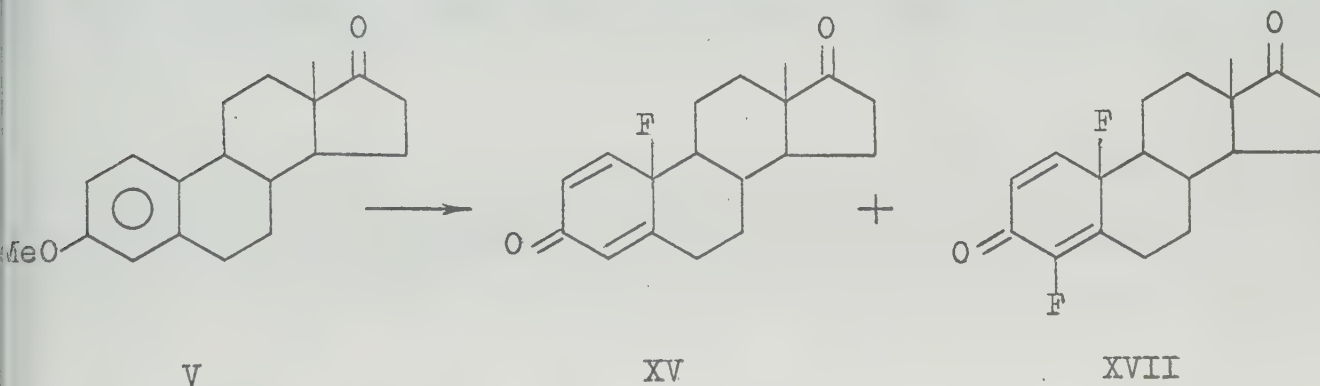
Le proton 4 est un singulet élargi par couplage avec le proton 2. Le fluor F10 est un quartet, mais la constante $J_{\text{H9}\alpha \text{ F10}}$ n'est que de 28 Hz. Puisque la configuration 10 β du fluor a été démontrée par MILLS (14), cette faible valeur de J (d'ordinaire égale à 48 Hz pour un couplage H-F de 180°) doit avoir pour origine une distorsion du cycle B éloignant les deux atomes H et F de leur position trans-diaxiale.

La réaction de CF_3OF avec V fournit aussi un produit mineur auquel nous attribuons la structure XVI. De même polarité que le produit de départ, il possède les caractéristiques U.V. d'un aromatique. Le spectre R.M.N. du proton montre un groupe méthoxy, et à l'intégration on compte deux protons aromatiques correspondant

à la partie AB d'un système ABX pour lequel $J_{AX} = 0$. En effet, on observe un couplage de 10 Hz caractéristique de deux hydrogènes en ortho. Le spectre R.M.N. du fluor ^{19}F donne un doublet avec $J_{\text{HF}} = 8$ Hz; il ne peut s'agir que d'un couplage ortho ou méta. Puisque $J_{AX} = 0$, il existe un proton en para du fluor. Le système des deux protons couplés est donc séparé du fluor par le groupe méthoxy. Ainsi est-il possible d'obtenir en une seule étape, et avec un rendement au moins égal, le produit XVI synthétisé selon une autre voie par UTNE et Coll. (5).

b) Action de CF_3OF en excès sur le méthoxy-3 oxo-17 estro-1,3,5(10) triène.

Cette réaction fournit deux produits principaux : par ordre de polarité croissante un dérivé difluoré XVII et la cétone XV.



Le composé XVII possède les caractéristiques U.V. d'une cétone cross-conjuguée, mais la vibration I.R. du carbonyle est déplacée vers les fortes fréquences par rapport à celle de XV, ce qui indique la présence d'un fluor en α et dans le même plan que $\text{C}=\text{O}$.

Le spectre R.M.N. fournit deux protons oléfiniques correspondant chacun à un quartet. Sur ces deux systèmes on retrouve la constante de 10 Hz spécifique d'un couplage vinylique H-H cis. Le fluor 10β est un quartet :

$$J_{\text{H}9\alpha \text{ F}10\beta} = 26 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}1 \text{ F}10\beta} = 7 \text{ Hz}$$

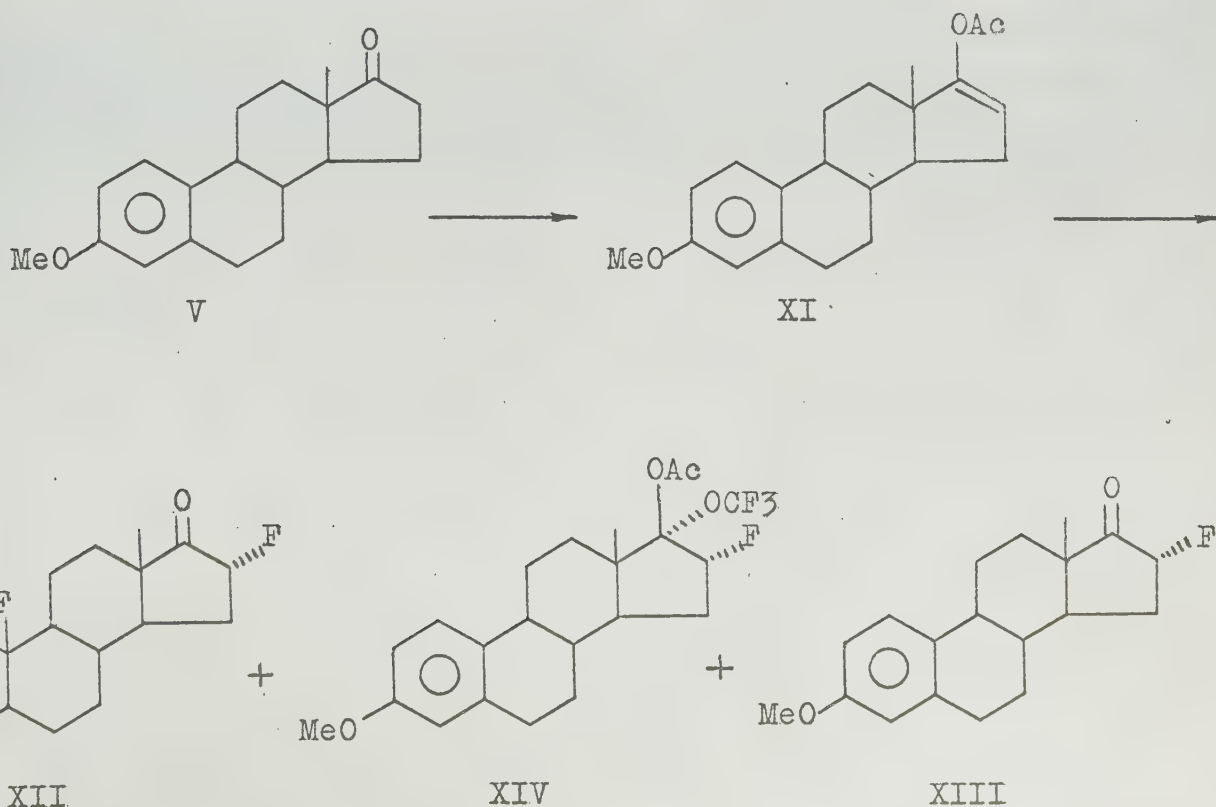
Le second fluor, qui ne peut être qu'en position 4, conduit au même système de quatre raies :

$$J_{H2 F4} = 7 \text{ Hz}$$

$$J_{F4 F10\beta} + J_{F4 H6\beta} = 3,5 \text{ Hz}$$

Le composé XVII est donc le difluoro-4,10 β dioxo-3,17 estra-1,4 diène. Il provient d'une substitution initiale en position 4 par F⁺ sur V, pour donner le produit XVI; ce dernier réagit très rapidement avec une nouvelle molécule de CF₃OF et conduit à XVII (que l'on obtient d'ailleurs en très faible quantité dans la réaction précédente). De telles substitutions électrophiles par F⁺ sur le noyau aromatique, bien que peu courantes, ont déjà été observées (2). On remarquera la sélectivité de la position 4 du cycle A pour cette réaction, aucun dérivé 2fluoré n'ayant été mis en évidence.

c) Action de CF₃OF sur le méthoxy-3 acétoxy-17 estra-1,3,5(10), 16 tétraène



Le composé V, traité par l'acétate d'isopropényle à reflux en présence de traces d'acide sulfurique, conduit à l'acétate d'énol XI. La réaction de CF_3OF , aisée sur les aromatiques, fournit ici une grande quantité de dérivés parmi lesquels nous avons pu isoler trois produits principaux : XII, XIV, XIII dans l'ordre d'élution.

XII possède un spectre I.R. de cétone cross-conjuguée et d' α fluorocétone cyclopentanique. Le spectre R.M.N. du proton ne montrant pas de méthyle élargi, on peut en conclure qu'il n'y a pas de couplage CH_3 18 - F 16 et que le fluor possède la configuration 16 α . Le proton 16 β fournit un double triplet :

$$J_{\text{H Fgem}} = 50 \text{ Hz} \quad J_{\text{H16}\beta\text{H15}\alpha} = J_{\text{H16}\beta\text{H15}\beta} = 4 \text{ Hz}$$

Le fluor 16 α est un quintuplet :

$$J_{\text{H Fgem}} = 50 \text{ Hz} \quad J_{\text{H15}\alpha\text{F}} = J_{\text{H15}\beta\text{F}} = 27 \text{ Hz}$$

La R.M.N. du fluor 10 β et des protons du cycle A est en accord avec celle observée pour XV.

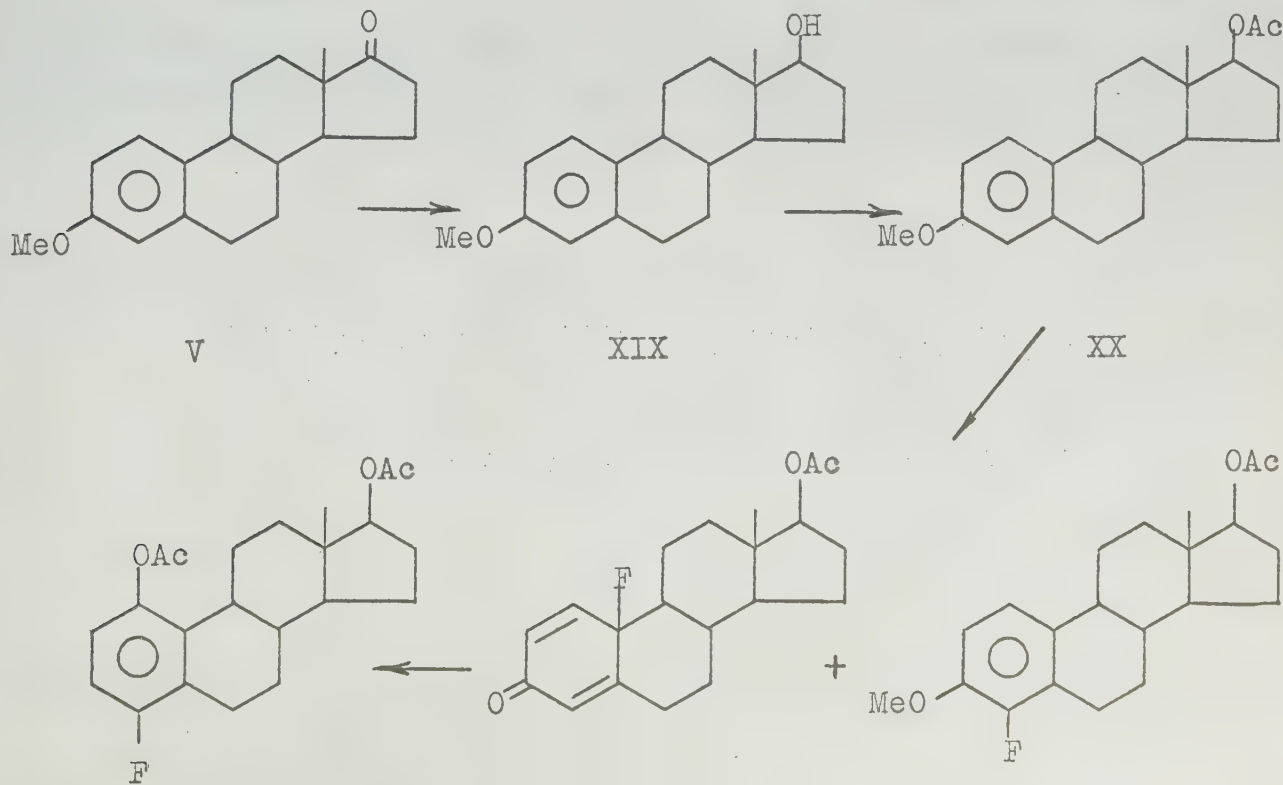
D'après le mécanisme proposé par BARTON (1), le trifluorométhylhypofluorite est capable de s'additionner sur les doubles liaisons et toujours en cis α . XIV montre en I.R. et en U.V. un cycle aromatique. En R.M.N. le proton 16 est déplacé vers les champs faibles par rapport à celui de XII, sous l'effet du groupe trifluorométhoxy. Le méthyle du groupe acétoxy tertiaire glisse également vers les champs ^{faibles} par rapport à sa position normale. Il s'agit donc bien du produit d'addition de CF_3OF sur la double liaison 16-17. En R.M.N. du fluor ^{19}F , on trouve un doublet à des champs inférieurs à celui de la référence interne $\text{O}-\text{CF}_3$; aucun couplage de cette valeur $J = 14 \text{ Hz}$ n'étant observé dans le spectre du proton, on peut en déduire qu'il s'agit du couplage F-F des fluors du groupe OCF_3 avec F 16 α . Il n'a pas été possible de le déterminer avec certitude, le fluor 16 α sortant sous forme d'un massif complexe. On peut néanmoins proposer la structure XIV.

Le dernier produit XIII correspond uniquement à l'action de CF_3OF sur la double liaison 16-17. On retrouve en I.R. un noyau

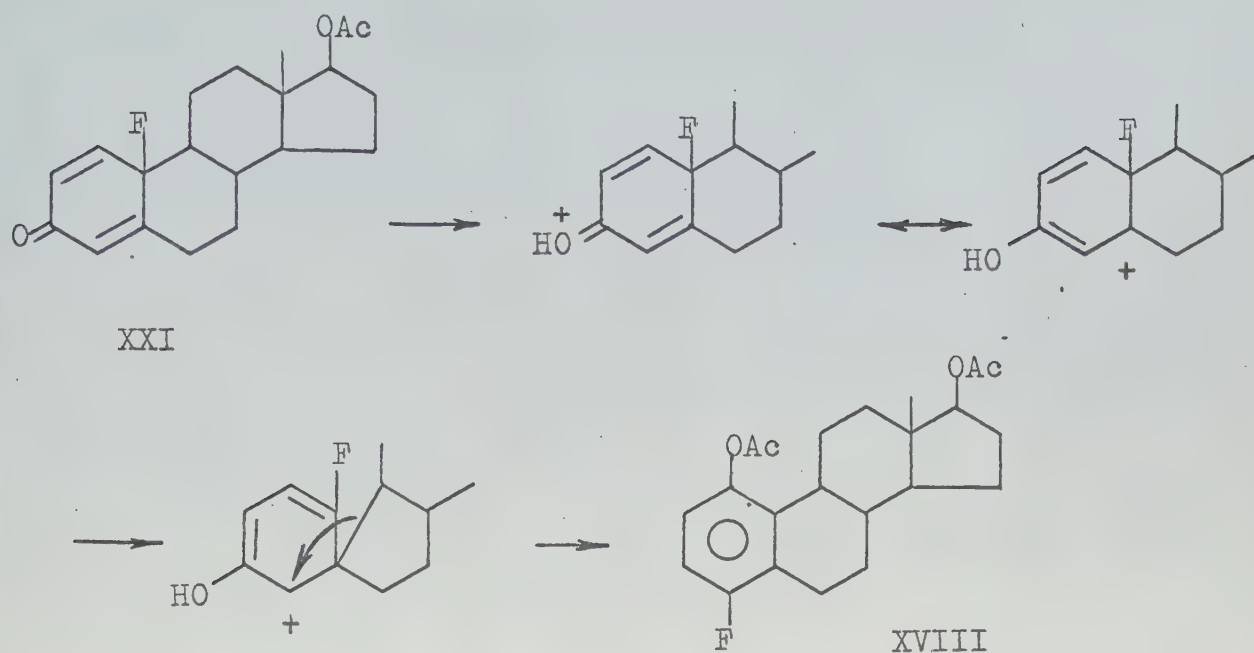
aromatique et une α -monofluorocyclopentanone (15). Les systèmes R.M.N. du proton 16β et du fluor 16α sont les mêmes que dans XII.

III. REARRANGEMENT DIENONE-PHENOL.

Les oxo-3 méthyl-10 β $\Delta^{1,4}$ stéroïdes sont connus pour donner le réarrangement diènone-phénol en milieu anhydride acétique-acide acétique (16). Nous avons tenté cette transposition sur XV mais le carbonyle du cycle D n'étant pas protégé, nous avons obtenu le produit de dégradation non élucidé. Nous avons préparé le méthoxy-3 acétoxy-17 β estra-1,3,5(10) triène XX par réduction de V avec AlLiH_4 et acétylation du produit obtenu en XX. Ce dernier est soumis à l'action de CF_3OF et conduit à XXI et XXII (que nous ne décrivons pas) semblables respectivement à XV et XVI.



La diènone XXI est transposée en XVIII selon le mécanisme proposé par WOODWARD (17) :



Le composé XVIII présente les caractéristiques I.R. et U.V. d'un aromatique. La R.M.N. indique deux protons aromatiques et un groupe acétoxy tertiaire déplacé vers les champs faibles. La R.M.N. du ^{19}F montre un triplet de constante $J_{\text{H F}} = 7 \text{ Hz}$ qui est de l'ordre de grandeur des couplages ortho et méta entre proton et fluor.

PARTIE EXPERIMENTALE

Diacétoxy-3, 17 β androst-3,5diène IIa

3 g de testostérone Ia sont chauffés au reflux durant 4 heures sous atmosphère d'azote dans 12 cm³ d'anhydride acétique et 13,5 cm³ de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est jeté sur la glace et, après refroidissement, on extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche et évapore. Le brut de réaction est introduit sur une colonne de 300g de silice. Le mélange éluant éther-éther de pétrole 30/70 permet d'obtenir 2,5 g de IIa.

F = 153-154°

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1752, 1731, 1441, 1428, 1364, 1242, 1211,
1140, 1120, 1109, 1031, 1024, 915, 878 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 235 nm ϵ = 17500

Fluoro-6 acétoxy-17 β oxo-3 androst-4ène IIIa, IVa

2 g de IIa sont dissous dans le minimum de chloroforme; à la solution ainsi obtenue et refroidie à -70° dans le mélange acétone carboglace, on ajoute 60 cm³ de trichlorofluorométhane. Le trifluorométhylhypofluorite est additionné au bulle à bulle et la réaction est suivie en C.C.M. jusqu'à disparition presque totale du produit de départ. Le produit de réaction est dilué dans l'eau et extrait à l'éther; les éthers sont lavés à l'eau, séchés sur Na₂SO₄ et concentrés. Le brut de réaction est introduit sur une colonne de silice; une élution rapide avec 40% d'éther dans l'éther de pétrole permet de récupérer environ 1,2 g d'un mélange de deux produits dont l'I.R. correspond à un carbonyle conjugué. Cette fraction est repassée sur 50 g de silice et une élution lente avec éther-éther de pétrole 40/60 fournit 500 mg de IVa.

F = 118-119°

$$[\alpha]_D = - 1,2^{\circ}$$

Analyse : $C_{21}H_{29}O_3F$: Calc.% C 72,38 H 8,38 F 5,45

Tr. 72,27 8,33 5,69

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1690, 1624, 1472, 1450, 1433, 1376,
1364, 1332, 1241, 1192, 1165, 1126, 1042,
1006, 962, 944, 918, 903, 879 cm^{-1} U.V. : $\lambda_{max} = 235 \text{ nm}$ $\epsilon = 11700$

Afin d'obtenir l'isomère 6 α on réalise une équilibration sur 700 mg de mélange que l'on dissout dans une solution de 8 cm^3 d'acétate d'éthyle saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Après 6 heures de réaction on extrait à l'éther, lave au bicarbonate 5%, à l'eau, sèche et évapore. Une chromatographie sur silice permet d'éluer avec éther-éther de pétrole 40/60, 300 mg de IIIa.

F = 176-177°

$$[\alpha]_D = + 98^{\circ}$$

Analyse : $C_{21}H_{29}O_3F$: Calc.% C 72,38 H 8,38 F 5,45

Tr. 72,20 8,31 5,37

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1745, 1693, 1627, 1441, 1422, 1374, 1362,
1313, 1246, 1115, 1082, 1066, 1044, 1019,
880 cm^{-1} U.V. $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$ $\epsilon = 15400$ Diacétoxy-3, 17 β estra-3,5ène IIb

2,5 g de 19 nortestostérone Ib sont traités de la même façon que Ia dans 12 cm^3 de chlorure d'acétyle et 10 cm^3 d'anhydride acétique. Une chromatographie du brut de réaction permet de séparer, à l'éluant éther-éther de pétrole 30/70, 1,9 g d'acétate d'énol IIb.

F = 162-163°

Analyse : $C_{22}H_{30}O_4$: Calc.% C 73,71 H 8,44 O 17,85

Tr. 73,59 8,42 17,87

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1756, 1734, 1428, 1364, 1243, 1210, 1118,
1028, 1002, 913, 882 cm^{-1} U.V. : $\lambda_{max} = 236 \text{ nm}$ $\epsilon = 18900$

Fluoro-6 acétoxy-17 β oxo-3 estro-4 ène IIIb , IVb

5g de IIb sont dissous dans 10 cm³ de chloroforme anhydre et refroidis à -70°. Après avoir ajouté 50 cm³ de trichlorofluorométhane, on introduit le trifluorométhylhypofluorite au bulle à bulle. La réaction est suivie en C.C.M. de silice jusqu'à disparition quasi totale du produit de départ. Traité de la même façon que pour IIIa et IVa, le brut réactionnel est monté sur une colonne de silice ; par une élution rapide on fractionne avec éther-éther de pétrole 40/60 680 mg d'un mélange de deux produits présentant en I.R. une bande carbonyle conjugué. Ce mélange est chromatographié à nouveau sur 150g de silice et une très lente élution avec éther-éther de pétrole 30/70 fournit 280 mg de IVb.

$$F = 136-137^{\circ} \quad [\alpha]_D = -76^{\circ}$$

Analyse : C₂₀H₃₀O₃F : Calc. % C 71,82 H 8,13 F 5,68
Tr. 71,69 8,24 5,46

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1734, 1689, 1627, 1445, 1429, 1360, 1360, 1240, 1044, 1023, 967, 902 cm⁻¹.

U.V. : $\lambda_{\max} = 234 \text{ nm}$ $\epsilon = 12750$.

Les 400 mg restant contiennent les deux épimères fluorés en 6 ; afin de séparer le 6 α fluoro on chromatographie sur colonne d'alumine Merck d'activité II-III ; avec le mélange éther-éther de pétrole 30/70 on obtient 110 mg de IIIb.

$$F = 131-132^{\circ} \quad [\alpha]_D = +19^{\circ}$$

Analyse : C₂₀H₃₀O₃F Calc. : C 71,82 H 8,13 F 5,68
Tr. 71,65 8,30 5,86

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1137, 1686, 1627, 1644, 1368, 1358, 1240, 1068, 1043, 896 cm⁻¹.

U.V. : $\lambda_{\max} = 236 \text{ nm}$ $\epsilon = 12800$.

Acétoxy-17 β oxo-3 androst-4,6 diène VII

5g de testostérone Ia sont dissous dans 300 cm³ d'alcool tertio-butylque ; on ajoute 10g de chloranile et porte à ébullition 12

la solution chloroformée de l'extraction, on chasse l'alcool tertio-butylque, place le produit dans 25 cm³ de pyridine anhydre et 20 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante, on verse sur glace, extrait à l'éther, lave à l'acide chlorhydrique 10%, au bicarbonate de sodium, à l'eau puis évapore. Le résidu chromatographié sur 300 g de silice fournit, au mélange éther-éther de pétrole 50/50, 5 g de VII.

F = 142-143°

Analyse : C₂₁H₂₈O₃ : Calc.% C 76,79 H 8,59 O 14,61
Tr. 76,50 8,46 14,54

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1739, 1666, 1619, 1374, 1243, 1043, 1029,
875 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 287 nm ϵ = 27400

Diacétoxy-3,17 β androst-2,4,6 triène VIIIa

2 g de VII sont portés à reflux pendant 1 heure dans 60 cm³ d'acétate d'isopropényle fraîchement distillé et une goutte d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement, la solution est jetée sur la glace pilée, puis extraite à l'éther. Les éthers sont lavés à l'eau, séchés puis évaporés. Le brut de réaction est introduit sur une colonne de 200 g de silice. On élue au mélange éther-éther de pétrole 20/80 1,5 g de VIIIa.

F = 164-165°

Analyse : C₂₃H₃₀O₄ : Calc.% C 74,56 H 8,16 O 17,28
Tr. 74,52 8,08 17,15

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1759, 1739, 1366, 1244, 1217, 1173, 1131,
1108, 1037, 992 cm⁻¹

U.V. : $\lambda_{\max}$ = 302 nm ϵ = 13600

Fluoro-2 acétoxy-17 β androst-4,6 diène IX, X

1,4 g de VIIIa sont dissous dans le minimum de chloroforme. A la solution refroidie à -70° on ajoute 40 cm³ de trichlorofluorométhane. On additionne CF₃OF; la réaction est suivie en C.C.M. Une chromatographie rapide sur silice fournit au mélange éther-éther

de pétrole 30/70 540 mg de produits présentant un carbonyle conjugué en I.R. Cette fraction contenant les cétones fluorées 2α et 2β est purifiée sur une colonne de 100 g de silice. Le mélange benzène-éther 95/5 donne 140 mg de fluoro- 2β acétoxy- 17β oxo-3 androst-4,6 diène X .

F = 150-151° $[\alpha]_D = 0^{\circ}$

Analyse : $C_{21}H_{27}O_3F$: Calc.% C 72,80 H 7,85 F 5,48
Tr. 72,65 7,80 5,69

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1739, 1674, 1619, 1583, 1361, 1309, 1245, 1072, 1045, 892 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{max} = 294 \text{ nm}$ $\epsilon = 22700$

Toutes les tentatives pour purifier l'épimère 2α X, avec divers mélanges éluant sur colonne de silice ou d'alumine, ou sur plaque préparative, ont été vaines.

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1737, 1690, 1616, 1583, 1370, 1359, 1328, 1239, 1227, 1115, 1086, 1043, 1028, 890, 871 cm^{-1}

Méthoxy-3 acétoxy-17 estra-1,3,5(10),16 tétraène XI

5 g de méthoxy-3 oxo-17 estra-1,3,5(10)triène V sont dissous dans 36 cm^3 d'acétate d'isopropényle; à cette solution on ajoute 0,04 cm^3 d'acide sulfurique dans 2 cm^3 d'acétate d'isopropényle et distille de façon à recueillir 15 cm^3 de distillat en 2 heures. A ce stade on ajoute à nouveau 36 cm^3 d'acétate d'isopropényle et 2 cm^3 d'acide sulfurique; on collecte par distillation 35 cm^3 en 2 heures. La solution refroidie est versée dans l'eau et extraite à l'éther. Les éthers sont lavés au bicarbonate puis à l'eau, séchés puis évaporés. Le brut de réaction est adsorbé sur une colonne de 300 g de silice; avec le mélange éther-éther de pétrole 10/90 on recueille 3,3 g de XI.

F = 113-114°

Analyse : $C_{21}H_{26}O_3$: Calc.% C 77,38 H 8,03 O 14,71
Tr. 77,34 8,08 14,58

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1762, 1606, 1497, 1464, 1366, 1340, 1311, 1279, 1250, 1238, 1200, 1167, 1095, 1046, 1036, 1015, 964, 934, 899 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\max} = 280 \text{ nm}$ $\epsilon = 2200$

Action du trifluorométhylhypofluorite sur le méthoxy-3 acétoxy-17 estra-1,3,5(10),16 tétraène

3 g de XI sont dissous dans la chloroforme et le trichlorofluorométhane à -70° ; on ajoute CF_3OF et suit la réaction en C.C.M. Après extraction le brut de réaction est chromatographié sur colonne de silice. Un mélange de 2 produits fluorés passe à 25% d'éther dans l'éther de pétrole; une élution avec éther-éther de pétrole 40/60 fournit 200 mg de difluoro-10 β ,16 α dioxo-3,17 estra-1,4 diène XII.

$[\alpha]_D = 52$
F = 167-168°

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{F}$: Calc.% C 70,56 H 6,58 F 12,40
Tr. 70,26 6,62 12,37

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1762, 1676, 1643, 1616, 1441, 1377, 1290, 1229, 1208, 1174, 1160, 1043, 1004, 982, 918, 894, 864 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\max} = 237 \text{ nm}$ $\epsilon = 12100$

Le mélange est repris et adsorbé sur une colonne de silice; on obtient dans l'ordre par une élution au benzène anhydre 70% dans l'éther de pétrole:

a) 300 mg de trifluorométhoxy-17 α fluoro-16 α méthoxy-3 acétoxy-17 β estra-1,3,5(10) triène XIV

F = 129-130°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{F}_4$: Calc.% C 61,28 H 6,08 F 17,65
Tr. 61,28 6,08 17,89

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1783, 1605, 1497, 1451, 1366, 1311, 1236, 1215, 1196, 1174, 1032, 1011, cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\max} = 280 \text{ nm}$ $\epsilon = 2300$

b) 800 mg de fluoro-16 α méthoxy-3 oxo-17 estra-1,3,5(10) triène XIII

F = 165-166°

Analyse : $C_{19}H_{23}O_2F$: Calc.% C 75,46 H 7,66 F 6,28
Tr. 75,28 7,55 6,62

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1762, 1609, 1497, 1454, 1376, 1346, 1311,
1279, 1255, 1145, 1116, 1047, 1002 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{max} = 280 \text{ nm}$ $\epsilon = 2300$

Action du trifluorométhylhypofluorite sur le méthoxy-3 oxo-17
estra-1,3,5(10) triène

3 g de V sont dissous dans 15 cm^3 de chloroforme anhydre et 60 cm^3 de trifluorométhane. A la solution refroidie à -70°, on ajoute le trifluorométhylhypofluorite; la réaction est suivie en C.C.M. et arrêtée lorsqu'il reste environ le 1/6 du produit de départ. Après traitement habituel le brut de réaction est monté sur une colonne de 200 g de silice. On obtient dans l'ordre d'élution :

a) éther-éther de pétrole 20/80 : 300 mg de fluoro-4 méthoxy-3 oxo-17 estra-1,3,5(10)triène XVI

F = 168-170° $[\alpha]_D = +130^\circ$

Analyse : $C_{19}H_{23}O_2F$: Calc.% C 75,46 H 7,66 F 6,28
Tr. 75,25 7,62 6,08

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1608, 1485, 1443, 1435, 1337, 1285,
1250, 1211, 1083 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{max} = 278 \text{ nm}$ $\epsilon = 1630$

b) éther-éther de pétrole 60/40 : 1,2 g de fluoro-10 β -
dioxo-3,17 estra-1,4 diène XV

F = 144-145° $[\alpha]_D = + 50^\circ$

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1673, 1643, 1616, 1447, 1437, 1404,
1370, 1290, 1238, 1193, 1166, 1066, 1040,
992, 982, 956, 916, 895, 890, 853 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$ $\epsilon = 11600$

Action par excès du trifluorométhylhypofluorite sur le méthox-3
oxo-17 estra-1,3,5(10) triène

3 g de V sont traités dans les mêmes conditions que précédemment mais avec un excès de réactif. Après extraction, le brut réactionnel est adsorbé sur 200 g de silice. On obtient dans l'ordre d'élu-tion :

a) éther-éther de pétrole 30/70 : 1,6 g de difluoro-4,10(3)
dioxo-3,17 estra-1,4 diène XVII

F = 152-153° $[\alpha]_D = + 10^{\circ}$

Analyse : $C_{18}H_{20}O_2F_2$: Calc.% C 70,56 H 6,58 F 12,40
Tr. 70,37 6,60 12,02

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1690, 1682, 1601, 1441, 1404, 1372,
1340, 1232, 1202, 1168, 1159, 1129, 1066,
1038, 998, 978, 936, 916, 903 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$ $\epsilon = 11700$

b) éther-éther de pétrole 60/40 : 500 mg de XV

Méthoxy-3 hydroxy-17 β estra-1,3,5(10) triène XIX

Une solution étherée (150 cm^3) de 500 mg d' $AlLiH_4$ placée dans un ballon surmonté d'un soxhlet contenant 3 g de V est portée à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est décomposé par l'eau et par une solution d'acide chlorhydrique dilué. On extrait à l'éther, lave au $NaHCO_3$, à l'eau, sèche et évapore. On recueille 2,8 g de XIX :

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 3630, 1605, 1490, 1310, 1250, 1235, 1150,
1130, 1050, 860 cm^{-1}

Méthoxy-3 acétoxy-17 β estra-1,3,5(10) triène XX

2,5 g de XIX sont acétylés durant une nuit dans 20 cm^3 de pyridine anhydre et 15 cm^3 d'anhydride acétique. On extrait à

l'éther de manière habituelle et on recueille 2,6 g de XX.

I.R. CCl_4 (0,05M) : 1738 , 1610 , 1500 , 1240 cm^{-1} .

Action de CF_3OF sur XX

2,5 g de XX sont dissous dans 40 cm^3 de CFCl_3 et 10 cm^3 de CHCl_3 . On ajoute CF_3OF à -70° et suit la réaction en C.C.M. Une chromatographie sur silice permet de recueillir au mélange éther-éther de pétrole 40/60 1,2 g de XXI.

F = 74-75°

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1738, 1680, 1645, 1445, 1370, 1245 cm^{-1} .

U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ nm}$ $\epsilon = 11500$

Fluoro-4 diacétoxy-1,17 β estro-1,3,5(10) triène XVIII

300 mg de XXI sont placés dans 3 cm^3 d'anhydride acétique; on ajoute une goutte d'acide sulfurique. Après trois heures de réaction le mélange est jeté sur la glace pilée, extrait à l'éther, lavé au NaHCO_3 , à l'eau, séché et évaporé. Par chromatographie sur silice on recueille à 20% d'éther dans l'éther de pétrole 150 mg de XVIII.

F = 131-132°

$[\alpha]_{\text{D}} = + 145^\circ$

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1765, 1738, 1465, 1370, 1242, 1198, 1048, 1020 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 269 , 276 \text{ nm}$ $\epsilon = 700$

BIBLIOGRAPHIE

- 1) D.H.R. BARTON, L.S. GODINHO, R.H. HESSE, M.M. PECHET, Chem. Comm., 1968, 804.
- 2) D.H.R. BARTON, A.K. GANGULY, R.H. HESSE, S.N. LOO, M.M. PECHET, Chem. Comm., 1968, 806.
- 3) D.H.R. BARTON, L.J. DANKS, A.K. GANGULY, R.H. HESSE, G. TARZIA, M.M. PECHET, Chem. Comm., 1969, 100.
- 4) R. VILOTTI, C. DJERASSI, H.J. RINGOLD, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4566.
- 5) T. UTNE, R.J. JOBSON, R.D. BABSON, J. org. Chem., 1968, 33, 2469.
- 6) J. PATAKI, R. WLOS, Steroids 1968, 11, 225.
- 7) T.A. WITTSTRUCK, S.K. MALHOTRA, H.J. RINGOLD, A. D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3038.
- 8) A.D. CROSS, P.W. LANDIS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4005.
- 9) A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4011.
- 10) E.J. AGNELLO, G.D. LAUBACH, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 4293.
- 11) W.G. DAUBEN, J.F. EASTMAN, R.A. MICHELLI, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4496.
- 12) J.L. BORGNA, M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. Chim., 1970, à paraître.
- 13) J.C. BRIAL, Thèse Montpellier, 1968.
- 14) J.S. MILLS, J. BARRERA, E. OLIVARES, H. GARCIA, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5882.
- 15) G.P. MUELLER, W.F. JOHNS, J. org. Chem., 1961, 26, 2403.
- 16) R.B. WOODWARD, H.H. INHOFFEN, H.O. LARSON, K. MENZEL, Ber., 1953, 86, 594.
- 17) N.L. WENDLER, Molecular Rearrangements Part. 2, P. De MAYO, Intersciences Publishers, New-York, 1964, p. 1030.

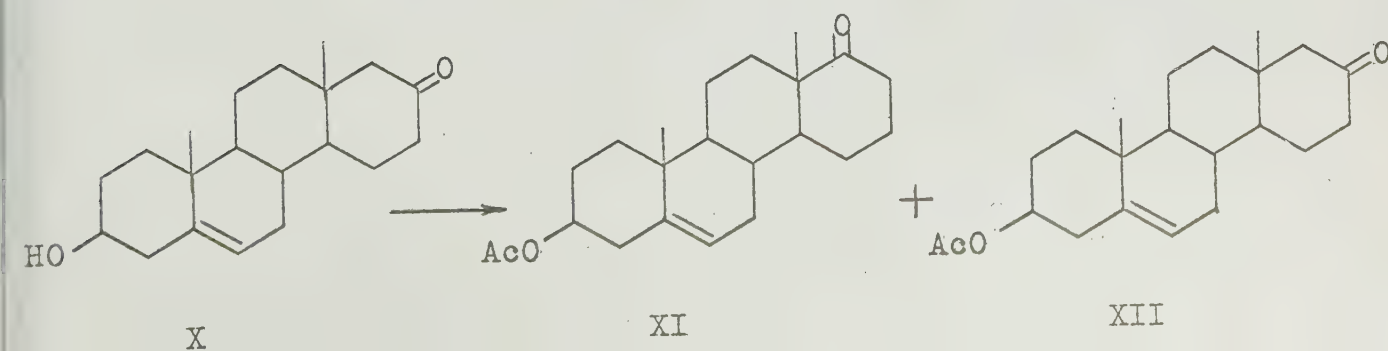
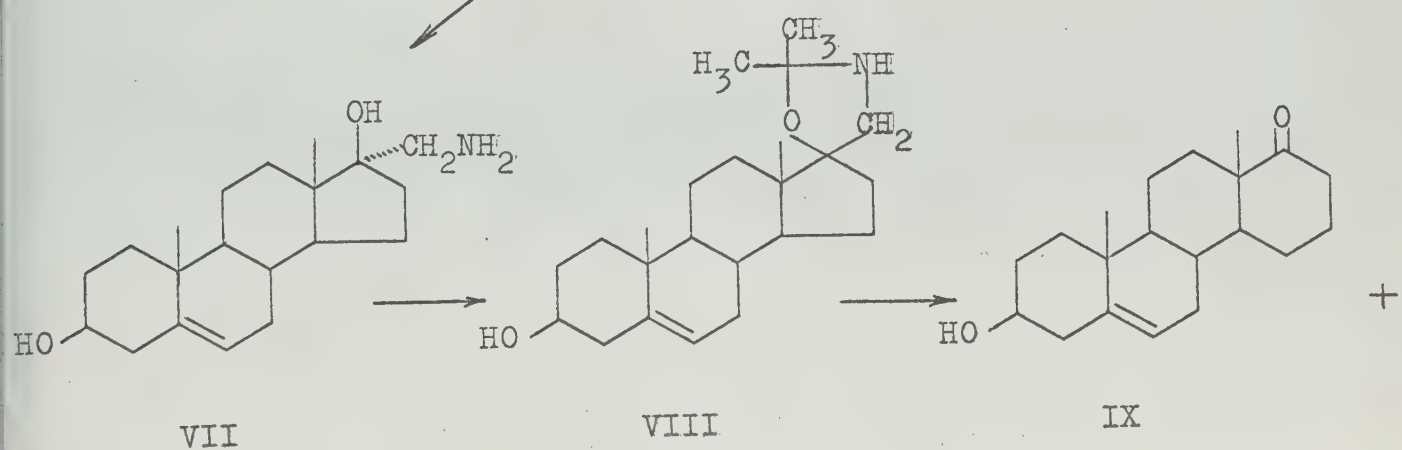
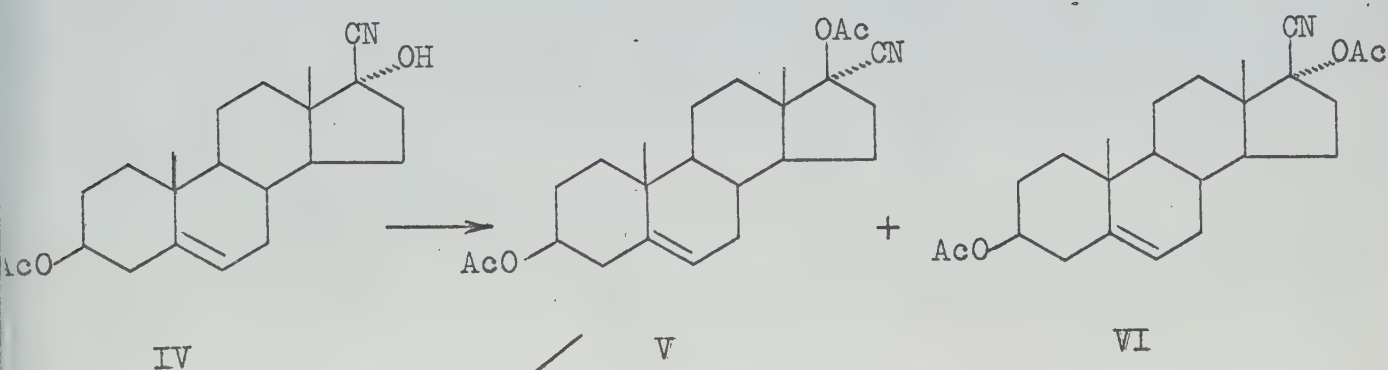
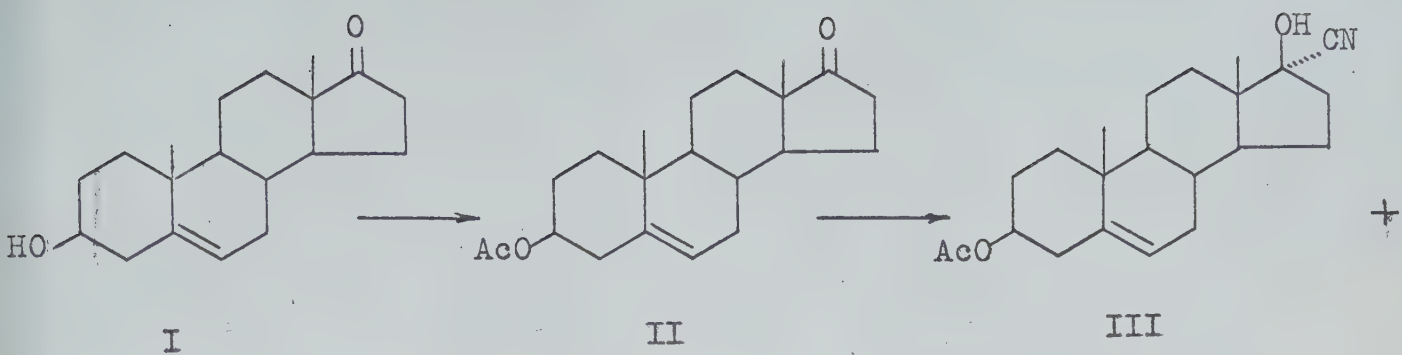
C H A P I T R E I I I

SYNTHESE ET OUVERTURE D'EPOXYDES EN SERIES ANDROSTENOLONE ET D HOMO ANDROSTENOLONE *

En 1943 GULDBERG et WYDLER (1), à partir de l'androstanolone, synthétisent par extension du cycle D deux cétones isomères, les oxo-17a et oxo-17 D homo androstanes, et mettent en évidence la jonction trans des cycles C et D. GULDBERG et Coll. (2) puis HEUSSER (3) reprennent ces synthèses en séries testostérone et androsténolone.

L'androsténolone I, acétylée pour des raisons de solubilité en II, est soumise à l'action du cyanure de potassium en milieu éthanolique. Nous avons isolé uniquement le produit principal de cette réaction, III provenant de l'attaque des ions $C\equiv N^-$ sur le carbonyle en 17 par la face α du cycle D. Néanmoins GULDBERG a montré qu'il se formait aussi en faible quantité le composé IV épimère de III, et quelle que soit la cyanhydrine de départ, traitée dans les conditions d'un réarrangement de TIFFENEAU (4), les deux cétones isomères IX et X se forment toujours dans les proportions sensiblement identiques 6/1 (8). La réduction de V

* M. MOUSSERON-CANET, C. CHAVIS, Bull. Soc. Chim., 1970.



se fait avec un excès d'aluminohydrure de lithium de façon à éviter la transformation des acétates 3 et 17 en diol, et de provoquer ainsi une insolubilisation possible du nitrite-diol, empêchant l'attaque du groupe C N par les ions H^- . Le produit brut de réduction est séché avec l'alumine et la lithine. Le solide obtenu est extrait au soxhlet à l'acétone; l'oxazolidine VIII cristallise dans la solution acétonique. VIII soumis à la désamination nitreuse conduit au mélange des deux cétones D homo IX et X, très difficiles à purifier au stade des alcools 3 β . La séparation par chromatographie des acétates correspondant XI et XII est aisée.

Etude spectrographique

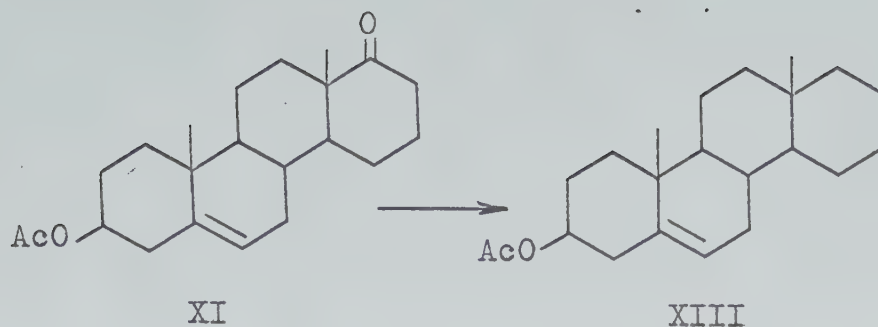
La bande de vibration du nitrile à 2230 cm^{-1} dans le chloroforme est nettement diminuée lorsqu'on passe de III à V; il y a quenching de l'intensité d'absorption dans V provoqué par l'encombrement de la fonction acétoxy-17 β .

La position très différente des bandes carbonyle de II à 1745 cm^{-1} et de XI et XII respectivement à 1710 et 1720 cm^{-1} est caractéristique du passage des cyclopentanones aux cyclohexanones.

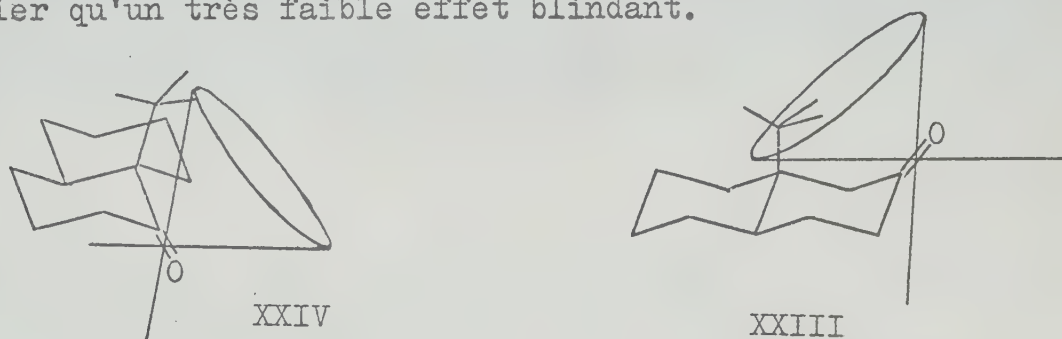
En R.M.N. le spectre de V fait apparaître un proton sous forme d'un large massif en dessous de l'enveloppe méthylénique. Il pourrait s'agir des protons 14α ou 15α déblindés par effet d'anisotropie du groupe nitrile.

Les deux méthyles géminés de l'oxazolidine ne sont pas équivalents, et le méthylène de l'hétérocycle se présente sous forme d'un système AX très net.

Dans le but de comparer les glissements chimiques de méthyles, nous avons synthétisé l'acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XIII par une réduction de XI selon WOLF-KISCHNER modifié par HUANG-MINLON (5) :



La valeur prise comme référence pour le méthyle 18 de XIII est de 9,16 p.p.m. Le schéma ci-dessous représente la vue dans l'espace des cycles C et D de XI et XII respectivement. Le méthyle 18 de XI (figure XXIV) se trouve à la limite du cône d'anisotropie du groupe carbonyle, et ne subit de la part de ce dernier qu'un très faible effet blindant.

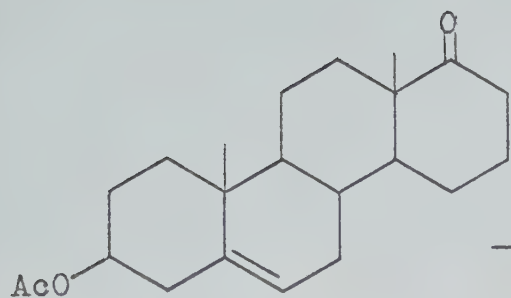


Au contraire le méthyle 18 de XII (figure XXIII), situé nettement dans la zone d'influence déblindante du carbonyle, est déplacé vers les champs faibles (voir tableau I).

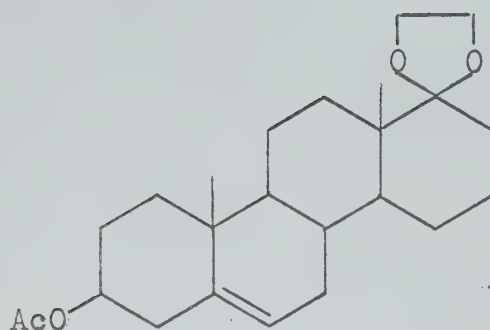
I. SYNTHÈSE ET OUVERTURE DE L'HYDROXY-3 β EPOXY-17 β ,17a β D HOMO ANDROST-5 ENE.

a) Synthèse de l'époxyde

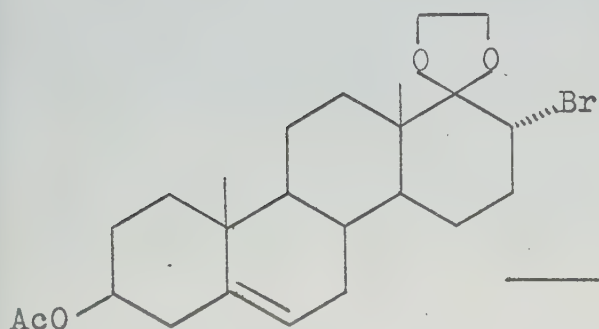
A partir de XI nous avons synthétisé de façon spécifique



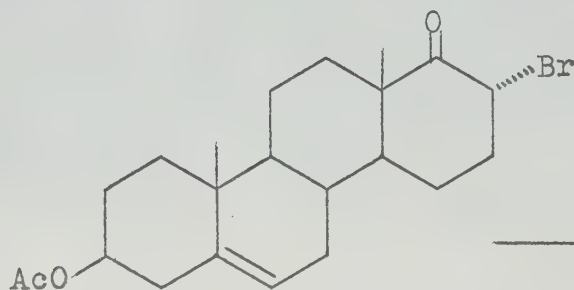
XI



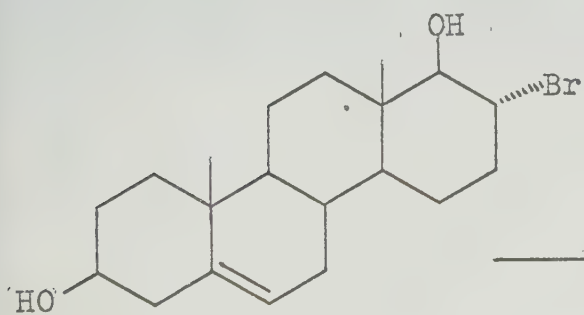
XIV



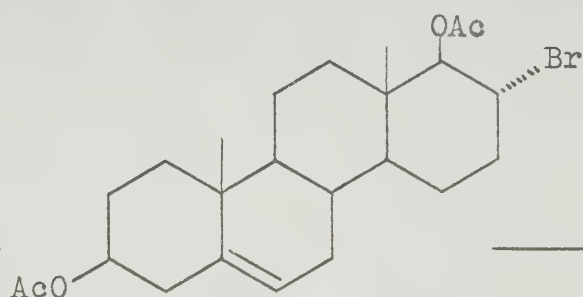
XV



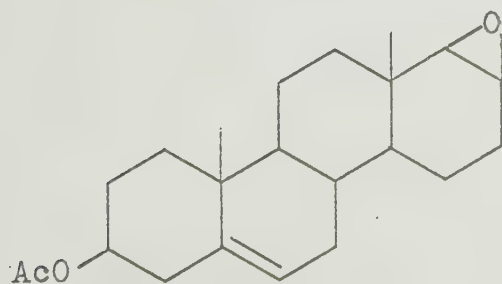
XVI



XVII



XVIII

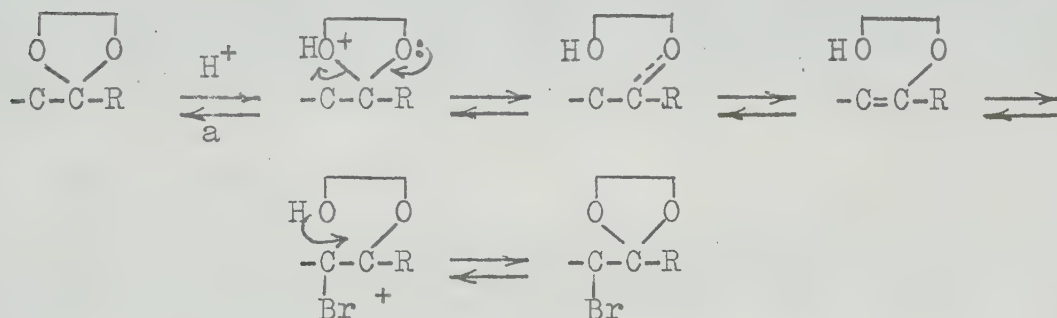


XIX

l'époxy-17 β ,17a β D homo androst-5 ène.

Nous avons pour cela utilisé la méthode de bromation sélective de JACQUES (6) (7). XI est cétalisé en XIV par l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluènesulfonique dans le benzène à reflux; l'eau formée est recueillie dans un décanteur d'eau. Le tribromure de phényltriméthylammonium (P.T.T.) est un agent de bromation sélectif des éthylène-cétals. Les doubles liaisons ne sont pas attaquées si l'on utilise un équivalent de réactif. Le protocole expérimental consiste à dissoudre le cétal dans dix fois de THF anhydre et d'ajouter une quantité équimoléculaire de P.T.T.; lorsque la solution est décolorée on jette dans l'eau bicarbonatée et extrait.

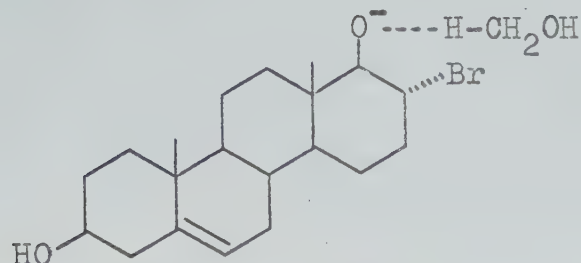
Le mécanisme proposé pour la bromation est le suivant :



Le cétal bromé ne s'hydrolyse pas au moyen de l'acide paratoluènesulfonique; il faut le placer en milieu acide acétique-acide sulfurique aqueux. Cette difficulté d'hydrolyse est due à l'effet inductif de l'halogène qui diminue la basicité des oxygènes du dioxolanne et par conséquent la concentration de l'acide conjugué dont la formation constitue le premier stade de l'hydrolyse.

La cétone bromée ainsi formée est réduite par $AlLiH_4$ à 0° , et le produit brut de réaction est acétylé immédiatement. Il n'a pas été possible d'obtenir une purification totale du composé XVIII qui est ainsi directement utilisé à la préparation de l'époxyde XIX. La formation de ce dernier est très malaisée dans la potasse méthanolique. Sans doute la stéréochimie trans-diéquato-

riale de XVIII défavorise-t-elle la participation du groupe voisin. Mais il peut aussi y avoir solvation de l'anion O^- par le



méthanol. C'est la raison pour laquelle nous avons utilisé le diméthylsulfoxyde qui possède la propriété d'exalter la réactivité des petits anions en les libérant des liaisons hydrogène qu'ils peuvent contracter avec les solvants hydroxylés (9); cet effet se manifeste surtout dans les réactions où une base arrache un proton, ce qui est précisément le cas. La formation de l'époxyde XIX dans de telles conditions est instantanée.

Etude spectrographique

L'I.R. du composé XVI permet de déterminer le stéréochimie du brome en position 17. En effet, on sait que lorsque les dipôles des liaisons C-X (X= halogène) et C=O sont sensiblement coplanaires, la fréquence de vibration du groupe carbonyle est renforcée (10). Les vibrations $\nu_{C=O}$ de XI et de XVI, dans le chloroforme, se situent respectivement à 1693 cm^{-1} et 1720 cm^{-1} . Cette nette remontée en fréquence permet de situer le brome en position 17α .

Le signal R.M.N. des protons du groupe $O-CH_2-CH_2-O$ de XIV est un singulet. On a suggéré que, pour un cycle éthylène-cétal, des inversions peuvent avoir lieu dans les différentes formes gauches du cycle; il s'en suivrait que les déplacements chimiques entre les quatre protons seraient en moyenne nuls, et qu'aucun couplage spin-spin ne pourrait être observé. Mais, si l'environnement des protons de l'éthylène-cétal devient magnétiquement asymétrique, alors la mobilité conformationnelle du dioxolanne rendra ces protons non équivalents; lorsque le brome est introduit en 17α , la non-équivalence des deux groupes méthylène est

TABLEAU I

	Me18	Me19	H _{17a}	H ₁₇
I	9,11	8,97		
V	9,09	8,96	Remarque: 1 H à 7,13 déblindé par C N	
VIII	9,13	8,98	CH ₂ -NH: système AB 2 doublets 6,65 et 7,26 J _{AB} = 12,5	gem diméthyle: 8,67 et 8,63
IX	8,88	8,99		
XI	8,88	8,98		
XII	9,19	8,99		
XXV	9,17	8,99	6,83 W1/2 = 17	
XXVI	9,15	8,99	6,65 W1/2 = 5	
XXI	8,93	8,99		5,90 W1/2 = 8
XIV	9,02	9,02	CH ₂ -CH ₂ s 6,10	
XV	9,02	9,02	CH ₂ -CH ₂ complexe	

TABLEAU I suite

	Me18	Me19	H _{17a}	H ₁₇
XVI	8,85	8,99		q 4,93 J _{H17α H16β} = 12,5 J _{H17α H16α} = 6
XIX	9,04	9,00	d 7,28 J _{H17α H17α} = 3,8	- 6,84 W1/2 = 7
XXXVII	9,10	9,00	5,45 W1/2 = 20	
XXII	9,02	8,98		4,95 W1/2 = 8
XIII	9,16	8,98		

Les glissements chimiques τ sont exprimés en p.p.m. , les largeurs à mi-hauteur W1/2 et les constantes de couplage J en Hertz. s et d signifient respectivement singulet et doublet.

Le proton 6 est toujours un doublet centré aux environs de 4,63 avec une constante de couplage J_{HH} = 4 Hz.

Le proton 3 est un massif (W1/2 = 20 Hz) centré à 6,50 p.p.m. dans le cas des hydroxy-3 stéroïdes et à 5,43 dans le cas des acétoxy-3.

Le méthyle du groupe OCOCH₃ est toujours à 7,97 sauf dans le cas de V où l'acétoxy-17β sort à 7,89.

dûe à l'anisotropie de la liaison C-Br et à une restriction de la mobilité conformationnelle du dioxolanne provenant des interactions entre les substituants 17 et 17a de quelques conformères.

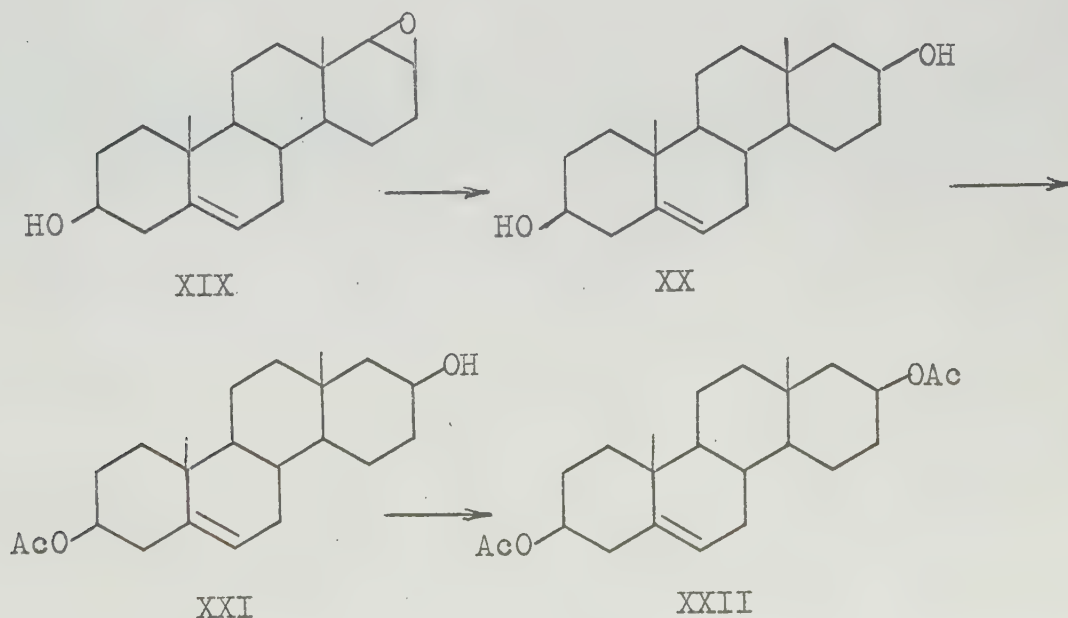
Le proton 17α axial de XVI fournit un quartet dont les constantes de couplage avec le méthylène en 16 sont :

$$J_{H17\alpha H16\beta} = 12,5 \text{ Hz}$$

$$J_{H17\alpha H16\alpha} = 6 \text{ Hz}$$

Quelle que soit la configuration de l'époxyde, le couplage des deux protons époxydiques est de 3,8 à 4 Hz pour les époxy-cyclohexanes (11): le proton $H17a\alpha$ de XIX est un doublet de constante $J = 3,8 \text{ Hz}$, tandis que le proton $H17$ fournit un massif de largeur à mi-hauteur 7 Hz.

b) Ouverture de l'époxyde

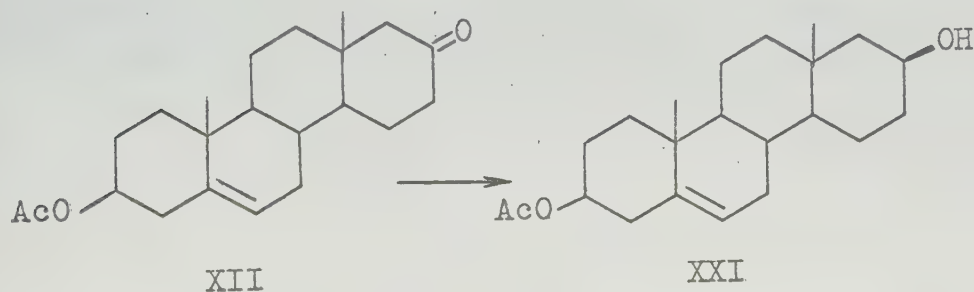


L'époxyde XIX a été ouvert en XX par $AlLiH_4$ au reflux dans le THF; sur C.C.M. on ne remarque qu'un seul spot. XX est acétylé sélectivement en XXI puis totalement en XXII. L'ouverture des époxy-cyclohexanes procède de telle sorte qu'elle conduit au

dérivé portant à la fois l'atome d'oxygène et le nouveau substituant sur les liaisons axiales (12). Cette méthode quasi générale de formation d'alcools axiaux a été vérifiée dans le cas de XIX qui conduit au dihydroxy-3 β ,17 β D homo androst-5 ène XX. La configuration axiale de l'alcool 17 β a été retrouvée par réduction de XII avec le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium qui conduit à l'unique composé XXI.

II. REDUCTION DES COMPOSES OXO-17 ET OXO-17a D HOMO

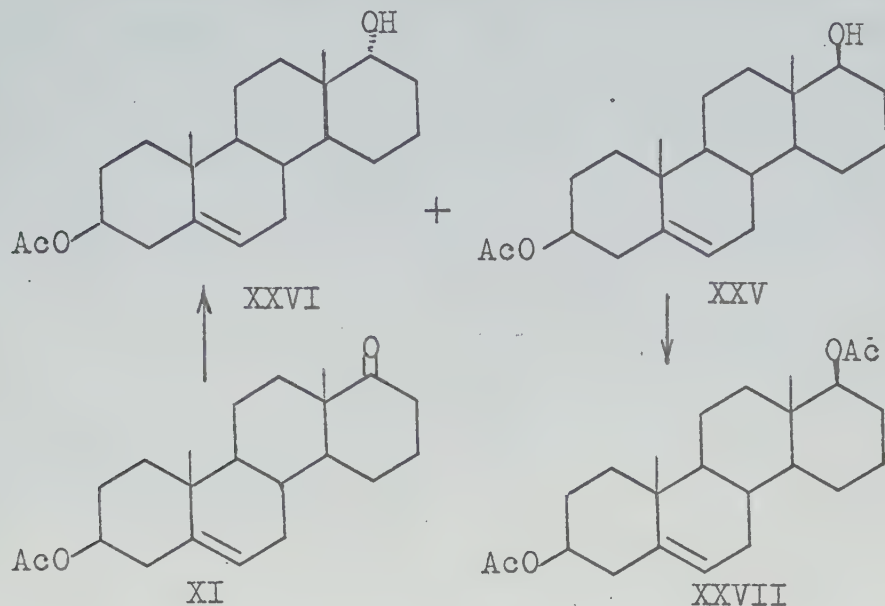
La formation de l'alcool 17 β axial précédent, plutôt que celle de son épimère plus stable est une conséquence de l'encombrement du carbonyle en 17. La réduction d'un tel groupe par AlLiH_4 est soumise à une approche stériquement contrôlée, le produit majeur étant celui qui provient de l'attaque du réactif par la face la moins encombrée.



Le carbonyle de XII est comparable du point de vue orientation et environnement à celui de la cholestanone 2. Or la réduction de cette dernière par AlLiH_4 (13) fournit les deux alcools épimères dans un rapport axial/équatorial de 60/40. Le fait d'obtenir ici le produit XXI à 100% peut être imputé à la grosseur du groupe attaquant, le $(\text{tBuO})_3\text{AlLiH}$.

Au contraire, XI soumis à la réduction dans des conditions

identiques à XII (solvant et réactif identiques) donne les deux alcools épimères XXV et XXVI dans les proportions 75/25.

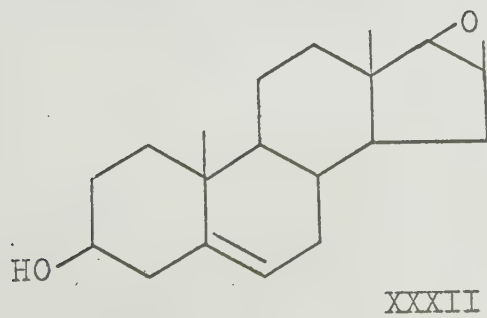
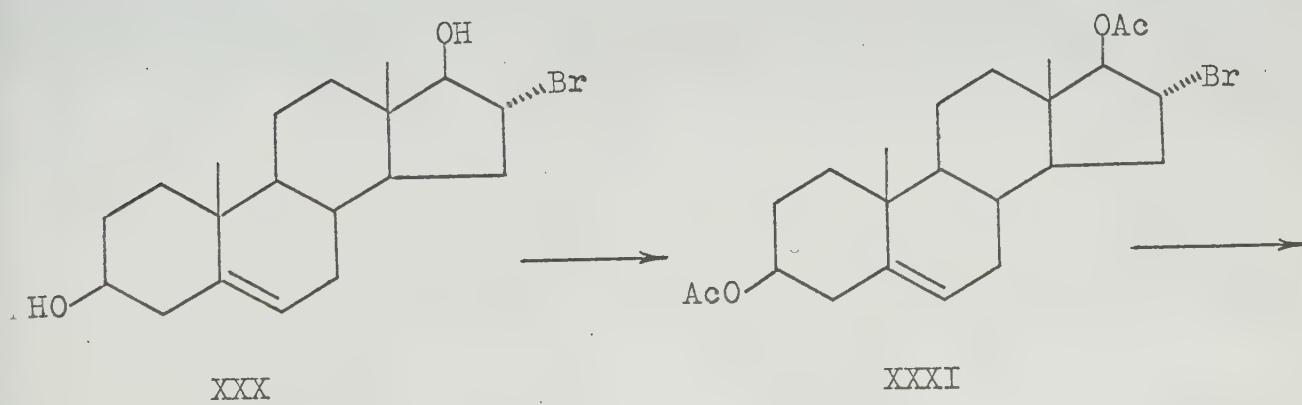
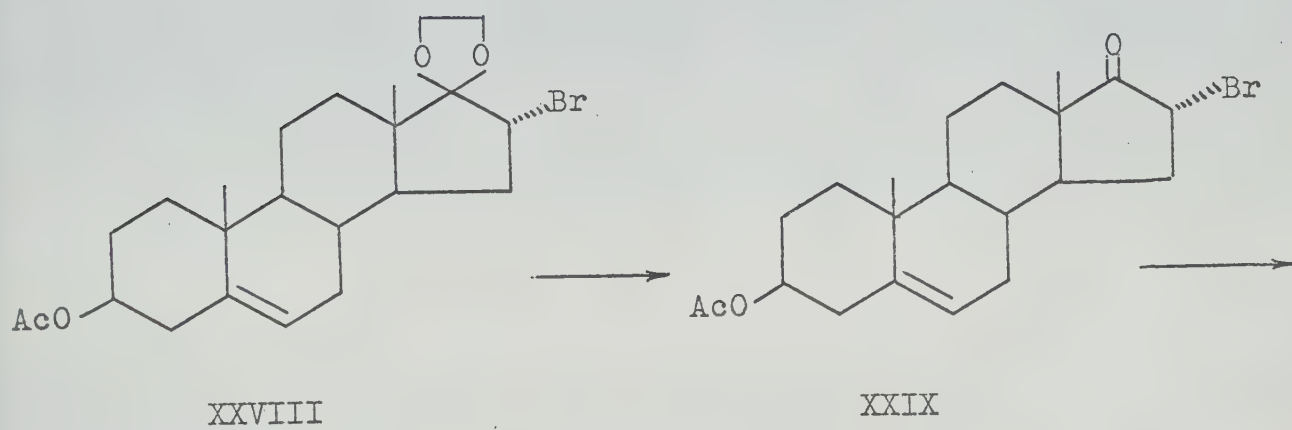
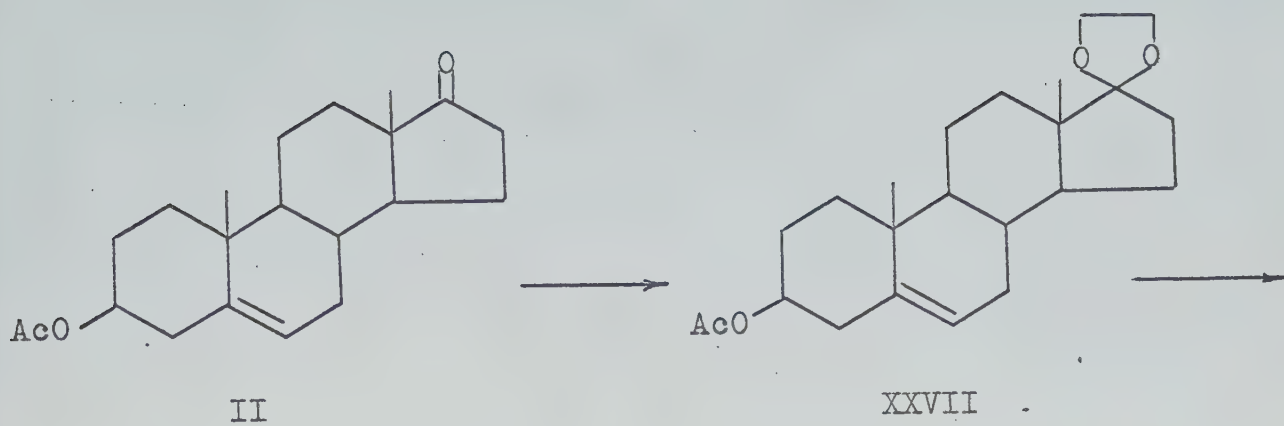


Ce résultat est en accord avec ce que l'on connaît au sujet de la réduction des cétones stériquement non encombrées, qui conduisent à des proportions élevées en épimère le plus stable. En effet, le réactif peut attaquer avec facilité des deux côtés de la molécule, et il y a formation d'un mélange en équilibre des deux complexes intermédiaires possibles. L'hydrolyse de ce mélange conduit de façon prépondérante à l'alcool équatorial le plus stable.

III. SYNTHÈSE ET OUVERTURE DE L'HYDROXY-3 β EPOXY-16 β , 17 β ANDROST-5 ENE

a) Synthèse de l'époxyde

A partir de l'acétate d'androsténolone II nous avons synthétisé l'époxy-16 β , 17 β androst-5 ène XXXII, de la même manière qu'en série D homo en utilisant la méthode de bromation de JACQUES. La cétone XXIX, réduite à 0° par AlLiH_4 en XXX conduit à XXXI. après acétylation. Ce dernier produit placé dans la potasse mé-



thanolique donne, après 48 heures de réaction, l'époxyde XXXIII.

Etude spectrographique

En I.R., XXIX est une α bromocétone dont le carbonyle vibre à 1752 cm^{-1} , tandis que celui de II vibre à 1735 cm^{-1} . L'élucidation de la stéréochimie des α bromocétones cycliques est due aux travaux de JONES et COREY (14) (15) (16) basés sur l'étude du spectre I.R. On a vu précédemment que le degré d'interaction entre les liaisons C-X et C=O, et par conséquent le déplacement de la fréquence maximum du groupe carbonyle, sont une fonction de la position mutuelle des deux dipôles. Ceci s'applique à la conformation chaise d'un cycle à six éléments où les liaisons sont sans équivoque axiales ou équatoriales. L'analyse conformationnelle appliquée aux deux positions 15 et 17 (12) du cycle D des stéroïdes a montré que les liaisons β sont pseudo-équatoriales et les liaisons α pseudo-axiales. Les liaisons 16 α et 16 β sont conformationnellement équivalentes puisque le plan C13-C17 C16-C15 est bissecteur de l'angle qu'elles forment entre elles. L'I.R. ne permet donc pas de déterminer la configuration du brome en position 16 dans le composé XXIX.

La vibration du carbonyle du groupe acétoxy-17 β de XXXI est déplacée vers les fortes fréquences de 12 cm^{-1} par rapport à sa position habituelle.

En R.M.N. on observe, pour le groupe $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ de XXVII et XXVIII le même phénomène que celui existant entre XIV et XV.

Le proton 16 β de XXIX est un triplet dont les constantes de couplage sont de 3,5 Hz.

Dans le diacétate XXXI, le proton 17 α est un doublet avec :

$$J_{\text{H}17\alpha\text{H}16'\beta} = 7\text{ Hz}$$

L'époxyde, dont on ne peut déduire la configuration par R.M.N. donne un couplage $\text{H}_{16}-\text{H}_{17}$ de 3 Hz, valeur attendue dans le cas des époxycyclopentanes. Le proton 16 α est un triplet dont les

TABLEAU II

	Me18	Me19	H ₁₇	H ₁₆
XXVII	9,13	8,97	CH ₂ -CH ₂ s 6,12	
XXVIII	9,10	8,99	CH ₂ -CH ₂ syst. complexe	
XIX	9,08	8,95		t 5,45 J _{HH} = 3,5
XXXI	9,23	8,97	d 4,84 J _{HH} = 7	t 5,83 J _{HH} = 7
XXXII	9,15	8,98	d 6,81 J _{H17αH16α} = 3	t 6,50 J _{H16αH15α} = J _{H16αH15β} = 3,5
XXXIII	9,19	8,97	5,39	
XXXVI	9,09	8,97		4,83 W1/2 = 20

Les glissements chimiques τ sont exprimés en p.p.m. , les largeurs à mi-hauteur W1/2 et les constantes de couplage J en Hertz. s, d, t signifient respectivement singulet, doublet et triplet.

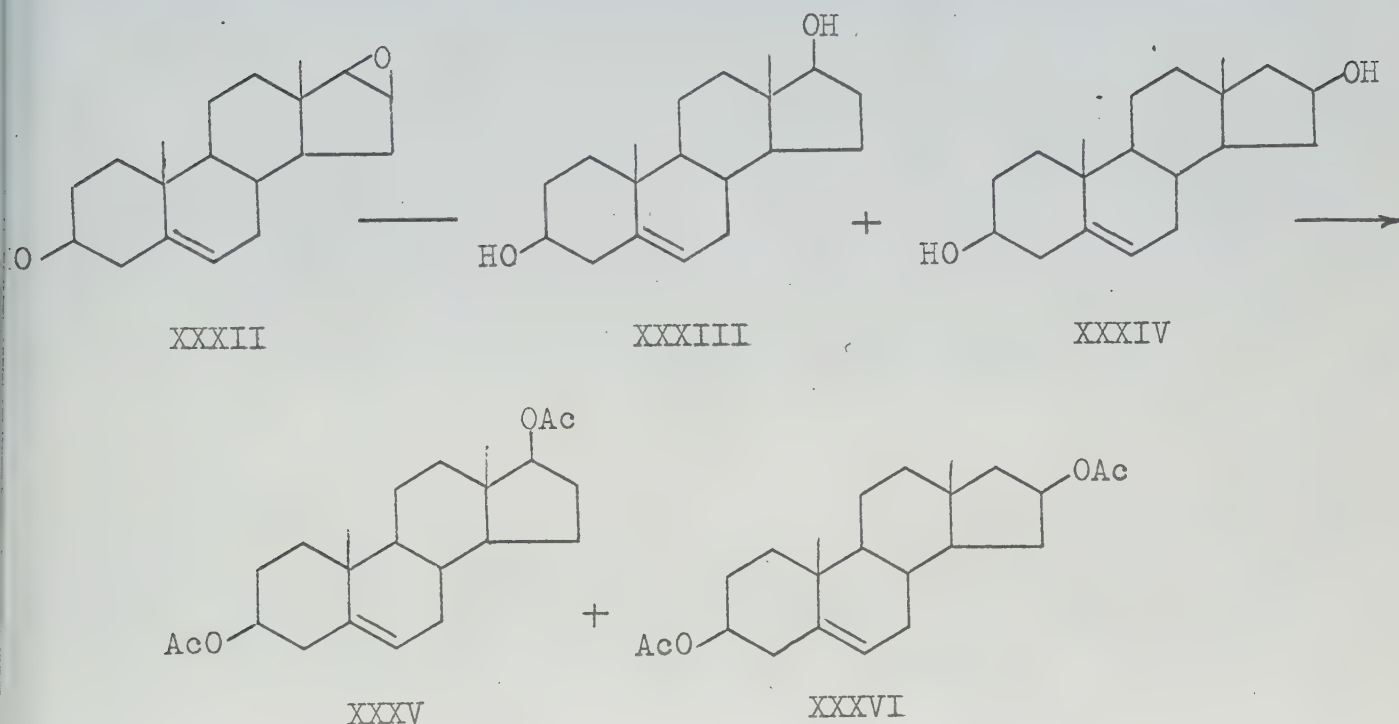
Les protons 3 et 6 donnent les mêmes signaux que les composés du tableau I.

Le méthyle du groupe OCOCH₃ est toujours à 7,97 sauf dans le cas de XXXI où l'acétoxy-17β sort à 7,89.

constantes de couplage sont :

$$J_{H16\alpha H15\alpha} = J_{H16\alpha H15\beta} = 3,5 \text{ Hz}$$

b) Ouverture de l'époxyde



La réduction de l'époxyde XXXII par $AlLiH_4$ détermine la stéréochimie de ce dernier et celle de XXXI, XXIX et XXVIII par voie de conséquence. En effet l'application des règles de BARTON, valables en série cyclohexanique où les liaisons sont franchement axiales ou équatoriales, n'intervient plus ici. La réduction prend deux voies possibles (17) (18) (19) avec la formation des dérivés hydroxy-16 β et 17 β . Le réactif attaque par l'arrière; il n'existe pas de gêne stérique par le méthyle 13 β pas plus qu'il ne semble entrer en jeu des effets conformationnels, de telle sorte que la substitution a lieu avec une égale faci-

lité sur le carbone C₁₆ ou sur C₁₇.

Un échantillon de XXXV peut être obtenu par réduction de II suivie d'une acétylation. Tous les signaux R.M.N. de ce diacétate se retrouvent sur le spectre du mélange XXXV et XXXVI obtenu par l'ouverture de l'époxyde. Quant au second produit XXXVI, le déplacement de son méthyle 18 vers les champs faibles indique une interaction diaxiale 1-3, et de ce fait établit la configuration 16 β du groupe acétoxy.

PARTIE EXPERIMENTALE

Acétoxy-3 β oxo-17 androst-5 ène II

A 11g d'hydroxy-3 β oxo-17 androst-5 ène I dissous dans 50 cm³ de pyridine anhydre, on ajoute 20 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est jeté sur de la glace pilée puis extrait à l'éther; les éthers sont lavés à l'acide chlorhydrique 5%, au bicarbonate de sodium puis à l'eau, séchés et évaporés. Après purification sur colonne de silice, on obtient 11,5 g de II.

F = 169-170°

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1735, 1238, 1134, 1055, 1027, 1007 cm⁻¹

Diacétoxy-3 β ,17 β cyano-17 α androst-5 ène V

11g de II sont dissous dans 300 cm³ d'éthanol; on ajoute 68 g de cyanure de potassium finement pulvérisés et dissous dans le minimum d'eau à 0°. Après agitation efficace on ajoute peu à peu 80 cm³ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité deux heures à 0°, puis une nuit à température ambiante. Après l'avoir jeté à un grand volume d'eau, on le reprend à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore. Le produit brut obtenu est acétylé dans un mélange composé de 50 cm³ de pyridine et 50 cm³ d'anhydride acétique. Après douze heures de réaction on le verse sur la glace pilée et on extrait comme pour II. On obtient 12 g de produit brut. Une recristallisation partielle dans l'acétone et l'éther de pétrole permet d'isoler 9 g de V.

F = 202-204°

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 2238 ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$), 1757, 1737, 1238, 1218, 1029 cm^{-1} .

Hydroxy-3 β oxazolidine-16,17 androst-5 ène VIII

A une solution de 9 g de V dans 360 cm^3 de benzène et 360 cm^3 d'éther anhydres, sous bonne agitation, on ajoute 9 g d'alumino-hydrure de lithium dans 200 cm^3 d'éther anhydre. Le mélange est laissé à température ambiante durant une heure et à 38° pendant 5 heures. On décompose par l'eau et chasse les solvants organiques; on essore, lave le précipité et le sèche au dessiccateur. Le solide obtenu est extrait à plusieurs reprises à l'acétone dans un soxhlet; après élimination du solvant et de l'oxyde de mésityle formé au cours de l'extraction on obtient 7,6 g de VII.

F = 191-192°

I.R. CHCl_3 (0,05M) : 1695, 1300, 1133, 1073, 1038, 1018, 995, 846 cm^{-1}

Hydroxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène IX et hydroxy-3 β oxo-17 D homo androst-5 ène X

A 7,5 g du produit précédent dissous dans 40 cm^3 d'acide acétique dilués par 800 cm^3 d'eau, on ajoute à 0° et par petites fractions une solution de 2,1 g de nitrite de sodium dans 80 cm^3 d'eau. Après trois heures à 0° et une nuit à température ambiante, on filtre le précipité que l'on reprend à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau et sèche. Après évaporation du solvant on récupère 5,5 g de brut.

I.R. : CHCl_3 (0,05M) : 3629, 3460, 1697, 1053, 1040, 1024 cm^{-1}

Acétoxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène XI et acétoxy-3 β oxo-17 D homo androst-5 ène XII

Le produit brut obtenu précédemment est acétylé dans 25 cm^3 de pyridine et 10 cm^3 d'anhydride acétique. L'extraction se fait de manière habituelle. Une chromatographie sur 450 g de silice permet d'éluer à 25% d'éther dans l'éther de pétrole 4,5 g de XI.

F = 125-126°

Analyse : $C_{22}H_{32}O_3$: Calc.% C 76,70 H 9,36 O 13,93

Tr. 76,61 9,39 18,35

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1740, 1710, 1252, 1249, 1038 cm^{-1}

et 600 mg de XII.

F = 172-173°

Analyse : $C_{22}H_{32}O_3$: Calc.% C 76,70 H 9,36 O 13,93

Tr. 76,50 9,37 13,83

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1735, 1730, 1720, 1245, 1035 cm^{-1}

Acétoxy-3 β éthylènedioxy-(17,17a) D homo androst-5 ène XIV

1 g de XI sont dissous dans 50 cm^3 de benzène anhydre; on ajoute une trace d'acide paratoluènesulfonique et 20 cm^3 d'éthylène glycol. Le mélange est porté à reflux et l'eau formée est piégée dans un décanteur d'eau. Après douze heures le mélange réactionnel est jeté dans l'eau; la couche benzénique est décantée, séchée puis évaporée. On recueille 1,1 g de produit brut qui, après élution au mélange éther-éther de pétrole 15/85, fournit 1,05 g de XIV.

F = 199-200°

Analyse : $C_{24}H_{36}O_4$: Calc.% C 74,19 H 9,34 O 16,47

Tr. 74,15 9,18 16,22

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1738, 1250, 1195, 1140, 1130, 1095, 1065, 1035, 970, 950, 905 cm^{-1}

Bromo-17 α acétoxy-3 β éthylènedioxy-(17,17a) ^{D homo} androst-5 ène XV

A 1 g de XIV dissous dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre on ajoute par petites quantités 1,10 g de tribromure de phényltriméthylammonium (PTT) actif à 41%. Après 4 heures de réaction on traite par une solution de bicarbonate à 5% et on extrait le mélange réactionnel à l'éther. Une chromatographie sur 100 g de silice permet d'éluer, au mélange éther-éther de pétrole 15/85, 650 mg de XV.

F = 196-197°

Analyse : $C_{24}H_{35}O_4Br$: Calc.% C 61,66 H 7,54 O 13,69
Tr. 61,51 7,50 13,37

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1738, 1245, 1195, 1178, 1140, 1130, 1095,
1063, 1032, 970, 958, 905 cm^{-1}

Bromo-17 α acétoxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène XVI

600 mg de XV sont dissous dans 8 cm^3 de chloroforme, 60 cm^3 d'acide acétique, 3 cm^3 d'eau et 1 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Après 24 heures on noie le mélange dans l'eau et on extrait à l'éther selon le processus habituel. Une chromatographie sur 60 g de silice permet d'éluer à 25% d'éther dans l'éther de pétrole 250 mg de XVI.

F = 202-205°

Analyse : $C_{22}H_{31}O_3Br$: Calc.% C 62,39 H 7,37 O 11,33
Tr. 62,24 7,42 11,42

I.R. : $CHCl_3$ (0,05M) : 1720, 1695, 1246, 1204, 1024 cm^{-1}

Hydroxy-3 β époxy-17 β ,17a β D homo androst-5 ène XIX

200 mg de XVI sont dissous dans 50 cm^3 d'éther anhydre; à la solution refroidie à 0° on ajoute 100 mg d'aluminohydrure de lithium. Après cinq heures on décompose le mélange réactionnel par l'acétate d'éthyle. La phase est lavée, séchée et évaporée. Le produit brut de réaction est placé dans le mélange acétylant composé de 4 cm^3 de pyridine et 3 cm^3 d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante le produit est extrait selon la méthode habituelle.

200 mg de produit brut XVIII sont dissous dans 20 cm^3 de diméthylsulfoxyde. On ajoute 160 mg de potasse dans le minimum d'eau distillée. La réaction est immédiate; on jette le mélange dans l'eau et l'extrait à l'éther; les éthers sont lavés à l'eau, séchés et évaporés. Une chromatographie sur 20 g de silice permet de récupérer, au mélange éther-éther de pétrole 30/70, 110 mg de XIX.

F = 172-173°

Analyse : $C_{20}H_{30}O_2$: Calc.% C 79,42 H 10,00 O 10,58
Tr. 79,45 9,89 10,25

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 3632, 3428, 1047, 955, 940, 917 cm^{-1}

Hydroxy-17 β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XXI

A 90 mg de XIX dans 25 cm^3 de THF anhydre on ajoute 100 mg d'aluminohydruure de lithium. Après 24 heures à reflux le complexe est décomposé par une solution acide ~~acide~~ glacée et extrait selon le processus habituel. Le produit obtenu est acétylé sélectivement dans 3 cm^3 de pyridine anhydre où l'on ajoute lentement environ 50 mg d'anhydride acétique. Le brut de réaction, traité de façon habituelle, permet de récupérer, après chromatographie sur 10 g de silice et élution au mélange éther-éther de pétrole 25/75, 40 mg de XXI.

F = 155-156°

Analyse : $C_{22}H_{34}O_3$: Calc.% C 76,26 H 9,89 O 13,85
Tr. 76,35 9,85 13,68

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3635 cm^{-1}
(0,05M) : 3645, 1732, 1241, 1030 cm^{-1}

Diacétoxy-3 β , 17 β D homo androst-5 ène XXII

Les 40 mg restant contiennent un monoacétate et un diacétate. Le tout est placé dans le mélange acétylant composé de 3 cm^3 de pyridine anhydre et 2 cm^3 d'anhydride acétique. Le brut de réaction permet d'obtenir, après extraction et élution au mélange éther-éther de pétrole 7/93 sur colonne de silice, 40 mg de XXII.

F = 172-173°

Analyse : $C_{24}H_{36}O_4$: Calc.% C 74,19 H 9,34 O 16,47
Tr. 74,23 9,44 15,99

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1734, 1235, 1026 cm^{-1}

Réduction de l'acétoxy-3 β oxo-17 D homo androst-5 ène

200 mg de XII sont dissous dans 20 cm³ de THF anhydre. On ajoute 200 mg de tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium. Après 5 heures de reflux le produit est extrait de manière habituelle. On récupère ainsi, après purification sur colonne de silice, 150 mg de XXI.

Acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XIII

300 mg de XI sont dissous dans 7,5 cm³ d'éthylèneglycol et 0,5 cm³ d'hydrazine hydratée. Le mélange est porté à ébullition pendant une demi-heure. Après refroidissement on ajoute 300 mg de soude dans le minimum d'eau; de nouveau on porte à ébullition durant une demi-heure. On chasse les solvants jusqu'à ce que la température atteigne 190-200° et porte trois heures à reflux. On jette dans l'eau et extrait à l'éther. On récupère 230 mg de produit brut que l'on acétyle de façon habituelle. La chromatographie sur silice fournit 230 mg de XIII.

F = 172-173°

Analyse : C₂₄H₃₆O₂ : Calc.% C 74,19 H 9,34 O 16,47
Tr. 74,23 9,44 15,99

I.R. : CCl₄(0,05M) : 1734, 1235, 1026 cm⁻¹

Acétoxy-3 β ethylènedioxy-(17,17) androst-5 ène XXVII

4 g d'acétoxy-3 β oxo-17 androst-5 ène II sont dissous dans 100 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 40 cm³ d'éthylène glycol et une trace d'acide paratoluènesulfonique. Après douze heures de reflux le mélange réactionnel est jeté dans l'eau; la phase organique est séchée et évaporée; on recueille 4,2 g de XXVII que l'on purifie par chromatographie sur silice et élution au mélange éther-éther de pétrole 15/85.

F = 137-138°

I.R. : CCl₄(0,05M) : 1732, 1704, 1238, 1167, 1105, 1094, 1067,
1029, 957, 949, 897, 877 cm⁻¹

Bromo-16 α acétoxy-3 β éthylènedioxy-(17,17) androst-5 ène XXVIII

A 4 g de XXVII dissous dans 80 cm³ de THF anhydre on ajoute 4,4 g de PTT actif à 41%. Après cinq heures de réaction on ajoute une solution de bicarbonate de sodium à 5%; on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore. La chromatographie sur 400 g de silice fournit, à l'éluant éther-éther de pétrole 20/80, 2,6g de XXVIII.

F = 187-189°

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1730, 1289, 1238, 1215, 1186, 1105, 1077, 1063, 1029, 967, 947, 898, 874 cm⁻¹

Bromo-16 α acétoxy-3 β oxo-17 androst-5 ène XXIX

2 g de XXVIII sont dissous dans 175 cm³ d'acide acétique et 25 cm³ de chloroforme; on ajoute 10 cm³ d'acide sulfurique à 50%. Après quatre jours de réaction on jette le mélange dans l'eau, extrait à l'éther, lave, sèche et évapore. La chromatographie sur 200 g de silice fournit, à l'éluant éther-éther de pétrole 20/80, 850 mg de XXIX.

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1752, 1734, 1240, 1030, 1013 cm⁻¹

F = 183-184°

Bromo-16 α diacétoxy-3 β ,17 β androst-5 ène XXXI

A une solution de 800 mg de XXIX dans 150 cm³ d'éther anhydre, on ajoute à 0° 300 mg d'aluminohydrure de lithium. Après quatre heures à 0°, le mélange réactionnel est décomposé par l'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée, séchée et évaporée. Le résidu obtenu est acétylé dans 5 cm³ de pyridine et 3 cm³ d'anhydride acétique. Après recristallisation dans le méthanol on obtient 500 mg de XXXI.

F = 185-186°

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1744, 1732, 1238, 1030 cm⁻¹

Hydroxy-3 β époxxy-(16 β , 17 β)androst-5 ène XXXII

A 450 mg de XXXI on ajoute 450 mg de potasse dans 50 cm³ de méthanol. Après 48 heures de reflux on évapore le solvant, on reprend à l'éther, lave à l'eau, sèche et concentre. Le brut de réaction est chromatographié sur 50g de silice ; on recueille à l'éluant éther-éther de pétrole 40/60, 270 mg de XXXII.

F = 141-142°

I.R. : CCl₄ (0,05 M) : 3636, 3448, 1054, 1043, 856, 842 cm⁻¹.

Diacétoxy-3 β , 17 β androst-5 ène XXXV

300 mg de I sont réduits par AlLiH₄ dans l'éther anhydre. On récupère 270 mg de diol XXXIII que l'on dissout dans 3 cm³ de pyridine et 2 cm³ d'anhydride acétique ; après extraction et chromatographie on obtient 270 mg de XXXV.

F = 157-158°

I.R. : CCl₄ (0,05 M) : 1733, 1241, 1030 cm⁻¹.

Réduction de l'époxyde XXXII

250 mg de XXXII sont dissous dans 30 cm³ de THF anhydre ; on ajoute 150 mg d'aluminohydrure de lithium ; après 4 heures d'ébullition le mélange réactionnel est extrait selon le processus habituel, puis acétylé. On obtient un mélange de deux acétates XXXV et XXXVI que nous n'avons pas cherché à séparer.

I.R. : CCl₄ (0,05 M) : 1733, 1241, 1040 cm⁻¹.

Hydroxy-17a β et 17a α acétoxy-3 D-homo androst-5 ène XXV et XXVI

A 1,2g de XI dissous dans 80 cm³ de THF anhydre, on ajoute 1,7g de tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium. Après une demi-heure de reflux on détruit le complexe et l'extrait de manière habituelle. Une C.C.M. indique la présence de deux produits. Le brut de réaction est monté sur une colonne de 50g d'alumine Merck (activité II-III). Une lente élution au mélange éther-éther de pétrole 25/75 donne :

a) 700 mg d'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XXV

F = 167-168°

Analyse : C₂₂H₃₄O₃ : Calc.% C 76,26 H 9,89 O 13,85
Tr. 76,20 9,79 14,03

I.R. : CCl₄(0,005M) : 3630 cm⁻¹
(0,05M) : 3639, 3465, 1734, 1243, 1046, 1028 cm⁻¹

b) 120 mg d'hydroxy-17a α acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XXVI

F = 173-174°

Analyse : C₂₂H₃₄O₃ : Calc.% C 76,26 H 9,89 O 13,85
Tr. 75,91 9,68 13,65

I.R. : CCl₄(0,005M) : 3635 cm⁻¹
(0,05M) : 3637, 3517, 1732, 1241, 1030 cm⁻¹

Diacétoxy-3 β ,17a β D homo androst-5 ène XXVII

50 mg de XXV sont placés dans 3 cm³ de pyridine anhydre et 2 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante on extrait selon le processus habituel. L'élution avec éther-éther de pétrole 10/90 permet de purifier 45 mg de XXVII.

F = 229-230°

Analyse : C₂₄H₃₆O₄ : Calc.% C 74,19 H 9,34 O 16,47
Tr. 74,31 9,40 16,54

I.R. : CCl₄(0,05M) : 1737, 1246, 1040 cm⁻¹

BIBLIOGRAPHIE

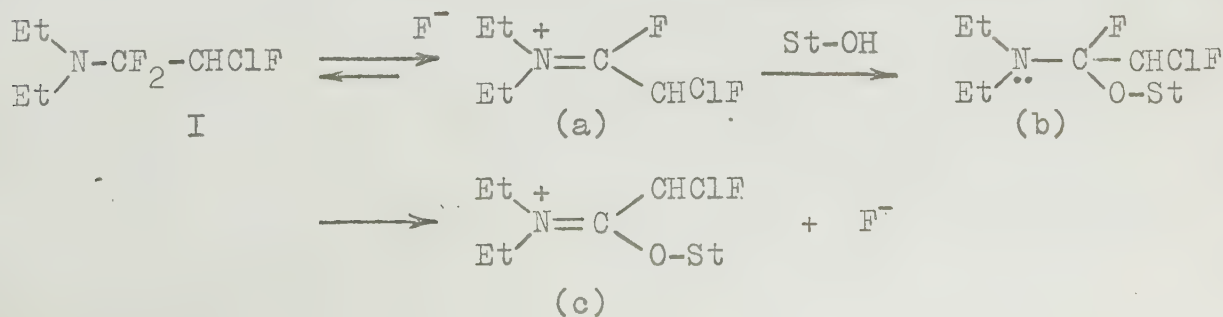
- 1) M.W. GULDBERG, E. WYDLER, *Helv. Chim. Acta* 1943, 26, 1142.
- 2) M.W. GULDBERG, J. SICE, H. ROBERT, Pl.A. PLATTNER, *Helv. Chim. Acta* 1947, 30, 1441.
- 3) H. HEUSSER, P.Th. HERZIG, A. FURST, Pl.A. PLATTNER, *Helv. Chim. Acta* 1950, 33, 1093.
- 4) M. TIFFENEAU, P. WEILL, B. TCHOUBAR, *Compt. rend.* 1937, 205, 54.
- 5) HUANG-MINLON, *J. amer. chem. Soc* 1946, 68, 2487.
HUANG-MINLON, *J. amer. chem. Soc* 1949, 71, 3301.
- 6) A. MARQUET, M. DVOLAITZKY, H.B. KAGAN, L. MAMLOK, C. OUANNES, J. JACQUES *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 1827.
- 7) A. MARQUET, J. JACQUES, *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 90.
- 8) N.L. WENDLER, D. TAUB, H.L. SLATES, *J. amer. chem. Soc* 1955, 77, 3559.
- 9) C. AGAMI, *Bull. Soc. Chim.* 1965, 1021.
- 10) L.J. BELLAMY, *The Infrared Spectra of Complex Molécules*, 2nd edition, Methuen & Co L^{td} London 1958.
- 11) N.S. BHACCA, D.H. WILLIAMS, *Applications of N.M.R. spectroscopy in organic chemistry Illustrations from the steroid field* Holden day Inc. 1964, p. 99.
- 12) D.H.R. Barton, *J. chem. Soc.*, 1953, 1033.
- 13) N.G. DAUBEN, E.J. BLANZ, J. JIU, R.A. MICHELI, *J. amer. chem. Soc.* 1956, 78, 3752.
- 14) R.N. JONES, D.A. RAMSAY, *J. amer. chem. Soc.* 1952, 74, 2828.
- 15) E.J. COREY, *J. amer. chem. Soc.* 1953, 75, 2301 et 3297.
- 16) E.J. COREY, *J. amer. chem. Soc.* 1954, 76, 175.
- 17) J. FAJKOS, *Coll. czech. chem. Comm.* 1955, 312.
- 18) J. FAJKOS, *Coll. czech. chem. Comm.* 1955, 1464.
- 19) J. FAJKOS, *Coll. czech. chem. Comm.* 1955, 1478.

C H A P I T R E IV

FLUORATION PAR LA TRIFLUORO-1,1,2 CHLORO-2 TRIETHYLAMINE
 ETUDE DE REARRANGEMENTS *

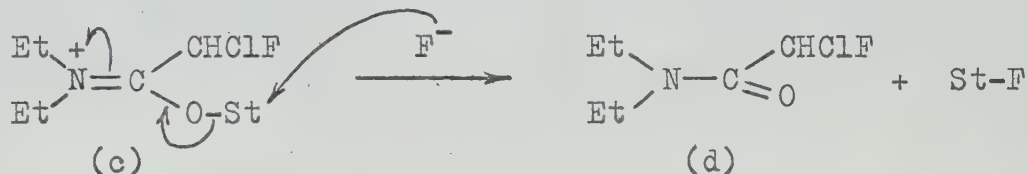
I. ACTION DE LA TRIFLUORO-1,1,2 CHLORO-2 TRIETHYLAMINE SUR
 LES HYDROXY-3 β , LES HYDROXY-17 β , ET LES HYDROXY-17 β D HOMO
 ANDROST-5 ENE.

La trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine (T.F.C.T.E.A.) est un réactif permettant la fluoration directe des stéroïdes hydroxylés; préparée par addition de chlorotrifluoroéthylène et de diéthylamine (1), son mécanisme est le suivant : (2) (3) (4)

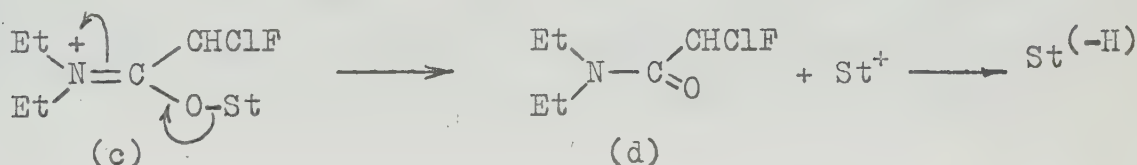


L'action de I sur les stéroïdes hydroxylés peut donner trois types de produits : des stéroïdes fluorés, des oléfines et des chlorofluoroacétates (5) (6) (7). Effectivement à partir de l'intermédiaire (c) il peut y avoir :

a) production de stéroïdes fluorés par attaque de l'anion F^- avec inversion de configuration du carbone substitué. La seule rétention observée jusqu'alors a lieu dans le cas des hydroxy- $3\beta \Delta^5$ stéroïdes. Il peut aussi y avoir formation des stéroïdes fluorés transposés. Dans tous les cas on obtient l'amide (d) :

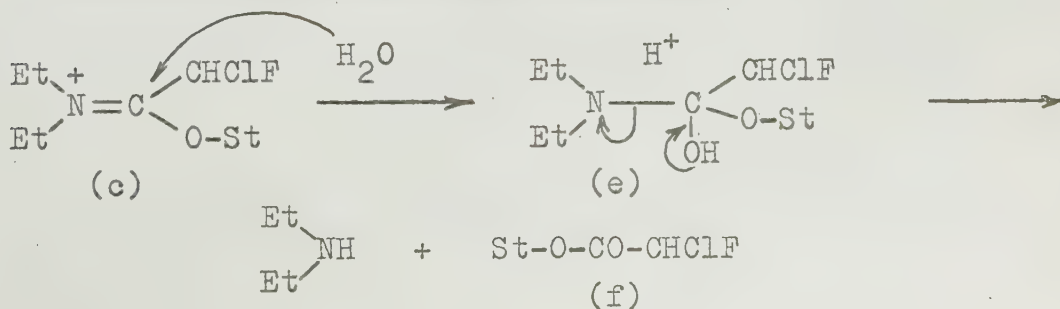


b) production d'oléfines :



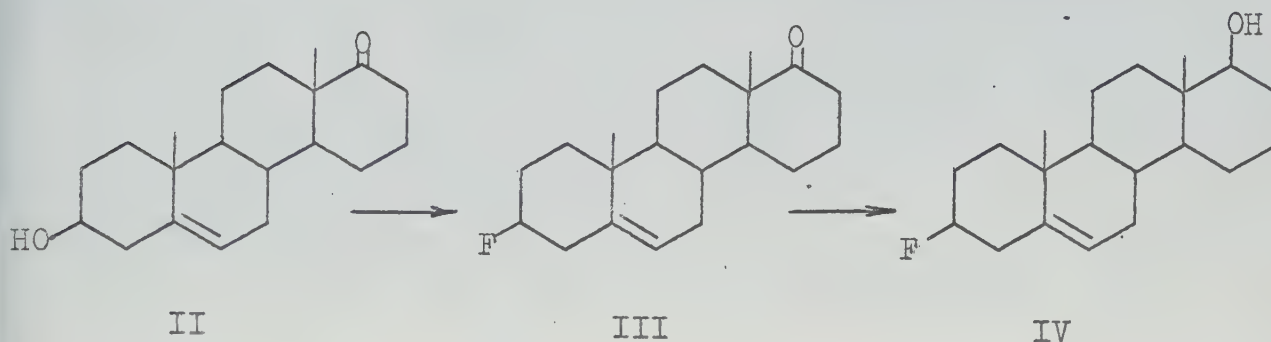
L'amide (d) peut se former en libérant un carbocation qui est neutralisé par élimination d'un proton; on assiste alors à la formation d'une oléfine normale ou transposée.

c) production de chlorofluoroacétates :



Avant que l'intermédiaire (c) n'ait pu totalement se transformer par les deux mécanismes précédents, l'eau en hydrolyse une partie qui conduit alors à un ester chlorofluoro-acétique (f).

1) Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène.

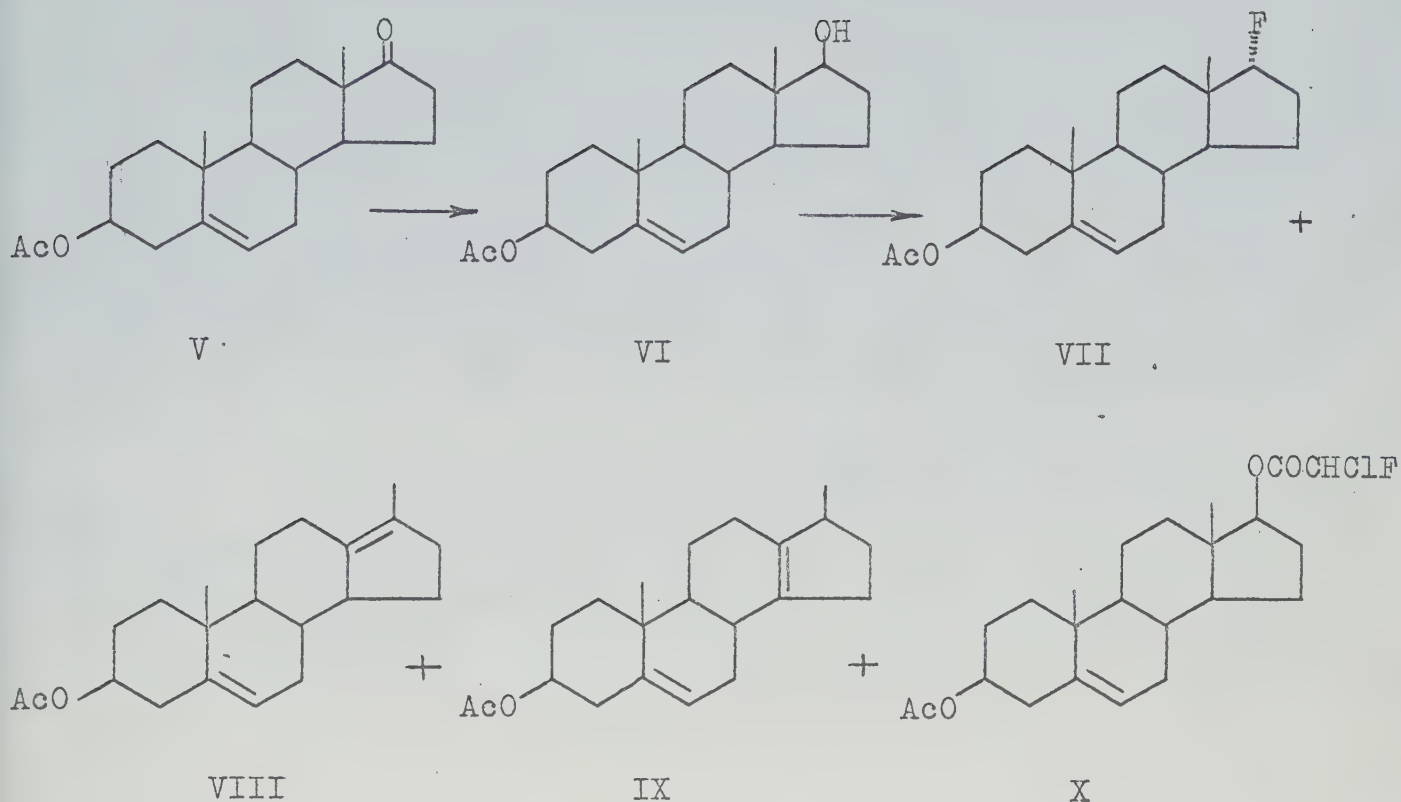


L'hydroxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène II, soumis à l'action de la T.F.C.T.E.A. dans le chlorure de méthylène anhydre à 0°, conduit à III selon le premier processus du schéma précédent, faisant intervenir la rétention de configuration particulière aux hydroxy-3 β Δ 5. III est réduit par l'aluminohydrure de lithium en IV; il existe au stade de la réduction deux hydroxy-17a épimères visibles en C.C.M. avec prépondérance de l'isomère équatorial IV, le plus stable et le seul à avoir été purifié.

La R.M.N. du ^{19}F indique un doublet centré à 105,50 p.p.m. et de largeur à mi-hauteur $W_{1/2} = 77$ Hz caractéristique d'une configuration équatoriale.

2) Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17 β acétoxy-3 β androst-5 ène.

L'androsténolone 3 β acétylée V est réduite en un produit



unique VI par le tritertiobutoxyaluminiumhydrure de lithium. VI soumis à l'action de I dans les mêmes conditions que précédemment conduit aux trois types de produits énoncés dans le schéma général : un dérivé fluoré VII, deux produits de déshydratation VIII et IX, un chlorofluoroacétate X (2).

Etude spectroscopique

a) Etude I.R. et U.V.

Les doubles liaisons tétrasubstituées absorbent avec un coefficient d'absorption moléculaire ϵ non négligeable dans la zone U.V. 190-210 nm(17). Pour VIII et IX on trouve respectivement :

$$\epsilon = 8500 \text{ à } 205 \text{ nm} \quad \text{et} \quad \epsilon = 4700 \text{ à } 206 \text{ nm} .$$

En I.R. la vibration du carbonyle de l'ester chlorofluoroacétique donne un doublet caractéristique de la fonction ester fluoré. Elle se situe aux fortes fréquence (1773 et 1754 cm^{-1}) par

rapport aux acétates non halogénés qui se placent à 1735 cm^{-1} .

b) Etude R.M.N.

La règle des vecteurs convergents de CROSS (8) s'applique lorsque le fluor et les protons qui se couplent sont distants de 5 liaisons σ au minimum. Dans le spectre R.M.N. du proton de VII on observe un couplage entre le F_{17} et le Me_{18} . Le fluor en 17 possède la configuration α : effectivement le proton géminé apparaît sous forme de double doublet avec les constantes :

$$J_{H F_{gem}} = 55\text{ Hz} \quad \text{et} \quad J_{H H} = 5\text{ Hz}.$$

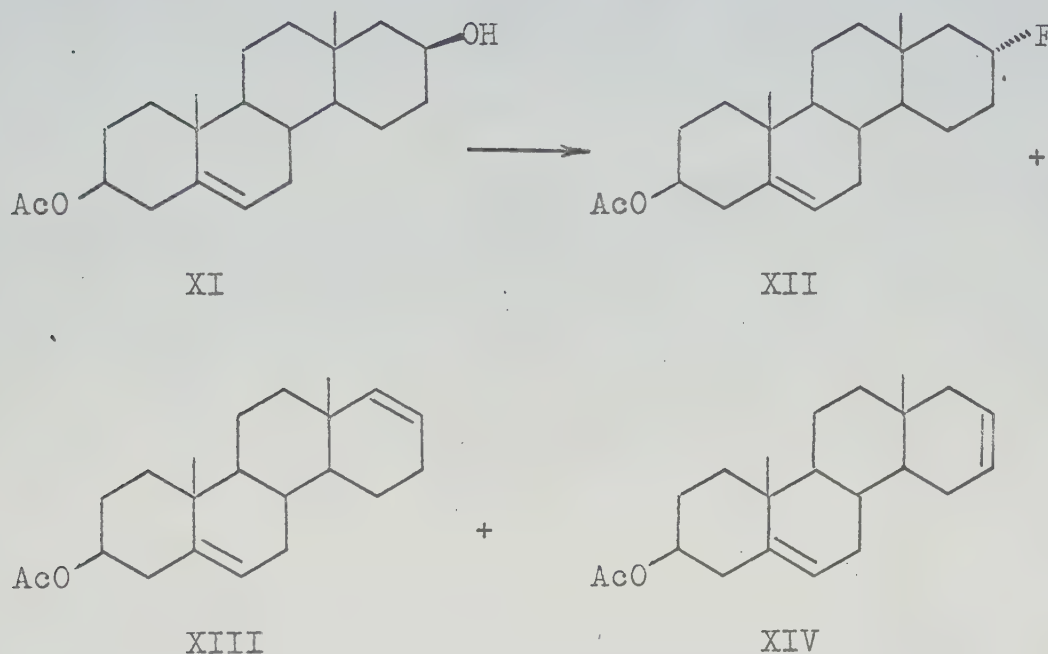
Ce doublet de constante 5 Hz montre que le proton qui possède en α un groupe méthylène est seulement couplé avec l'un des deux H de ce groupe, autrement dit que le H_{17} est à 90° environ de l'un des deux H en 16; c'est approximativement ce que l'on peut conclure à la vue d'un modèle DREIDING. Bien que le fluor et un proton du méthyle 18 soient séparés de quatre liaisons σ seulement, et que la règle de CROSS ne soit plus valable, il existe un couplage entre eux. On trouve ici une analogie avec les couplages proton-proton, observée entre méthyle 18 et $H_{12\alpha}$ par exemple. Il s'agirait alors d'un couplage dit en "M" (9).

Les deux oléfines à méthyle transposé sont obtenues, bien que VIII ne soit pas le produit normal attendu d'une deshydratation à partir de VI; en effet le système hydroxy- 17β ne se trouvant pas en position trans-diaxiale par rapport au méthyle 13β la stéréochimie n'est pas favorable à un réarrangement $Me_{13\beta} \rightarrow C_{17}$ du type WAGNER. Les spectres R.M.N. de ces deux produits montrent pour VIII un méthyle vinylique déplacé vers les champs faibles et élargi par couplage à longue distance au travers des électrons π de la double liaison, et pour IX un méthyle secondaire ($J = 6,5\text{ Hz}$) dont la stéréochimie 17β a été démontrée (2).

Le spectre du chlorofluoroacétate présente pour le proton 17α un triplet caractéristique de sa configuration quasi axiale. Le proton du groupe chlorofluoroacétoxy résonne sous forme d'un

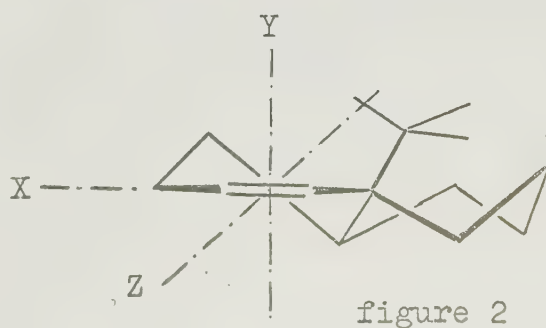
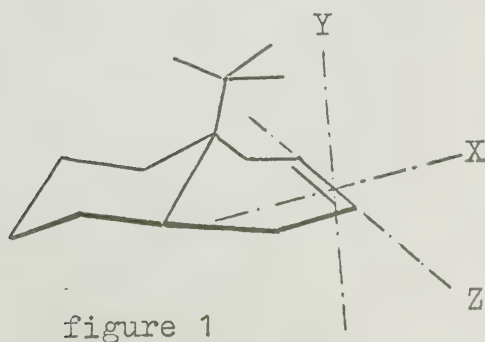
doublet de constante $J_{\text{H Fgem}} = 50 \text{ Hz}$.

3) Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17 acétoxy-3 D homo androst-5 ène.



L'alcool XI possède la configuration requise pour conduire très rapidement, sous l'action de I, à un fort pourcentage de déshydratation et très peu de fluoration, ce qui est effectivement observé.

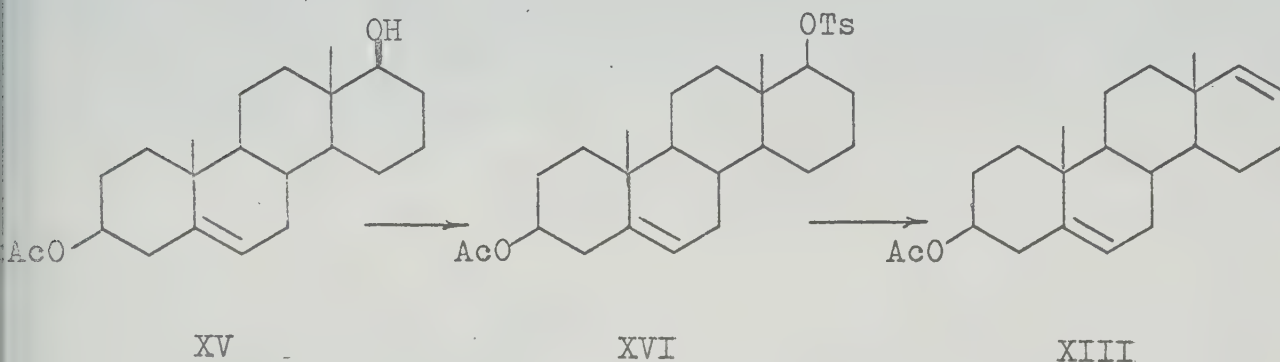
La déshydratation fournit un mélange des deux oléfines XIII et XIV dans les proportions 30/70; l'isomère 16-17 symétrique, le plus stable, est prépondérant.



En R.M.N. , le méthyle 18 de XII n'est pas dédoublé, indiquant que le fluor est en position équatoriale. Le proton H17 β est un double massif ($J_{\text{H Fgem}} = 50 \text{ Hz}$) de largeur à mi-hauteur $W_{1/2} = 25 \text{ Hz}$ caractéristique d'un proton axial.

En se référant à l'acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XX (voir chapitre précédant, produit XIII) on constate que le méthyle 18 de XIV (fig. 1) subit un léger glissement vers les champs forts, tandis que celui de XIII (fig. 2), éloigné de l'axe Y d'anisotropie positive (10) de la double liaison 16-17, est déplacé vers les champs faibles.

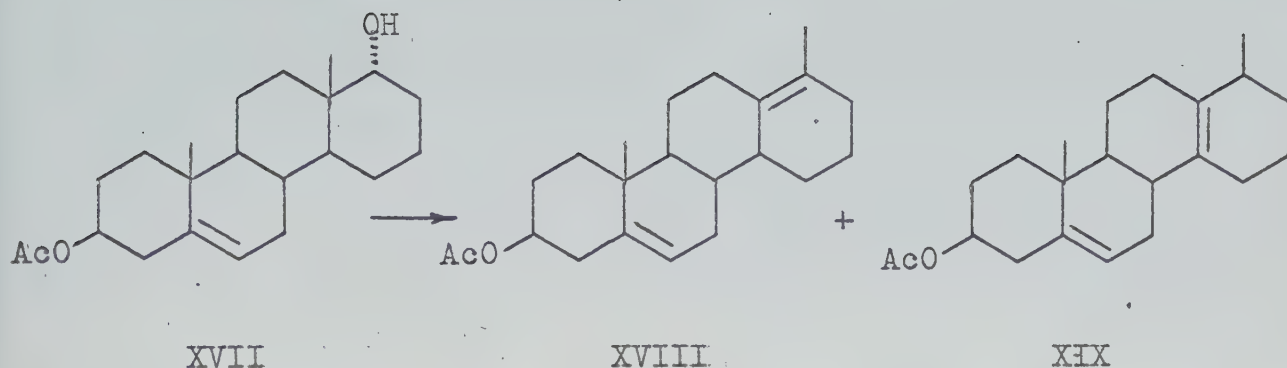
Le composé XIII a été synthétisé à partir de l'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XV transformé en paratoluènesulfonate XVI qui subit l'élimination en XIII dans la collidine à reflux.



fonate XVI qui subit l'élimination en XIII dans la collidine à reflux.

4) Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17a α acétoxy-3 β D homo androst-5 ène.

Placé comme précédemment dans les mêmes conditions de réaction de la T.F.C.T.E.A. sur un hydroxyle axial, XVII doit conduire aussi à une très grande proportion en produits de déshydratation. Mais ici le carbone 17a qui subit l'élimination est vicinal au carbone 13 porteur du méthyle 18, et la déshydratation doit s'accompagner d'une transposition.



Effectivement on obtient deux produits XVIII et XIX, en quantités sensiblement identiques, possédant chacun un U.V. de double liaison tétrasubstituée :

$\epsilon = 10100$ à 208 nm pour XVIII et $\epsilon = 7900$ à 207 nm pour XIX .

Il n'a pas été possible de mettre en évidence un dérivé fluoré.

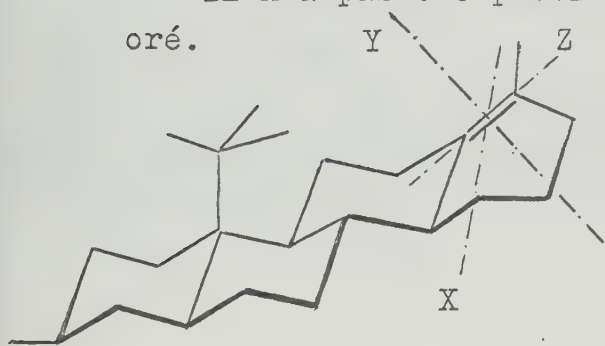


figure 3

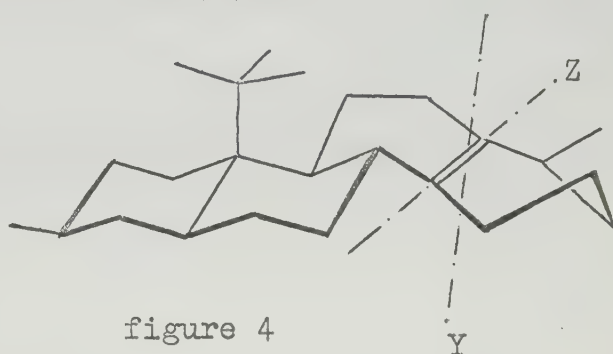
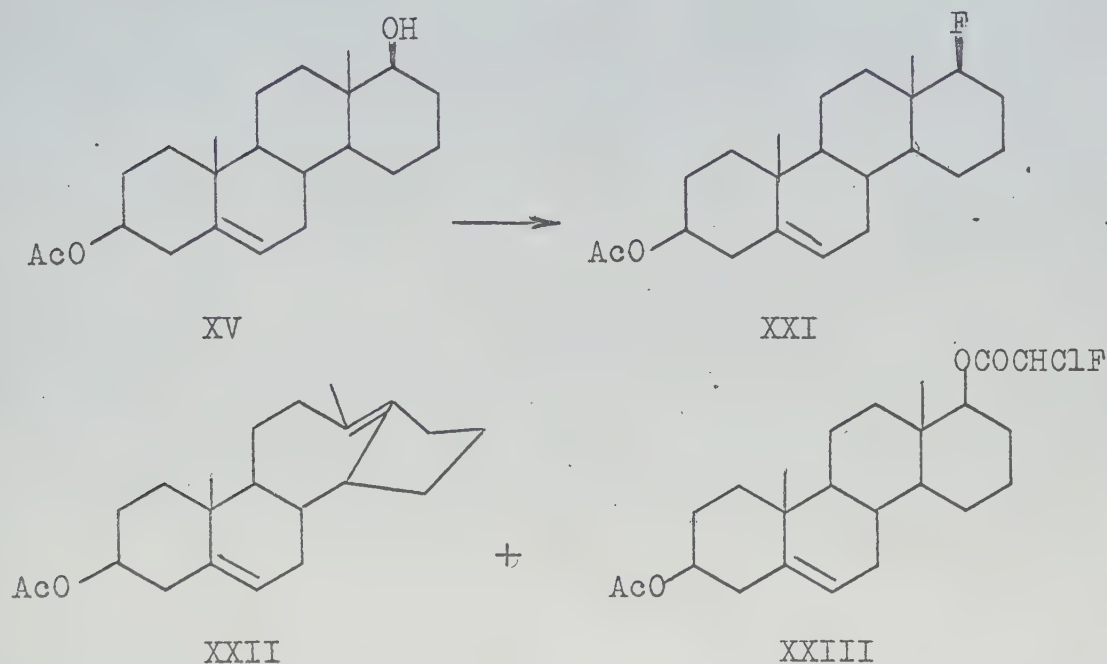


figure 4

Le produit XVIII présente en R.M.N. un méthyle vinylique élargi et son isomère XIX un méthyle secondaire en position 17a auquel nous attribuons la configuration β par analogie avec IX. Il est important de comparer le glissement chimique du méthyle 19 de ces deux produits avec celui du produit de référence XX. Pour XIX on remarque un faible déplacement vers les champs forts; le glissement dans le même sens est plus net pour XVIII : ceci peut s'expliquer, comme le montrent les figures 3 et 4 (se rapportant respectivement à XVIII et XIX), en termes d'anisotropie

des doubles liaisons 13-17a et 13-14.

5) Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène.



Cette réaction, beaucoup plus lente que les deux précédentes, conduit de ce fait par hydrolyse anticipée du complexe intermédiaire à une fraction d'ester chlorofluoroacétique XXIII. On obtient deux produits principaux, un dérivé fluoré XXI et une oléfine tétrasubstituée XXII dont le coefficient d'absorption molaire $\epsilon = 10000$ à 206 nm est semblable à celui de XVIII.

En R.M.N. le composé XXI montre un proton géminé au fluor donnant un double signal élargi avec $W_{1/2} = 17$ Hz. Puisque la substitution s'est effectuée en 17a, il s'agit d'un proton axial couplé au méthylène en 17. Ceci est confirmé par la R.M.N. du fluor ^{19}F qui fournit un doublet avec $J_{\text{H Fgem}} = 50$ Hz et $W_{1/2} = 67$ Hz; cela signifie qu'il reste 17 Hz de couplage entre le méthylène 17 et F17a et justifie la situation équatoriale du fluor. La réaction s'est donc passée avec rétention de configuration, fait exceptionnel dans l'action de I sur un hydroxyle isolé. On peut

TABLEAU I

	Me18	Me19	H ₃	H ₆	H _{17a}	H ₁₇
III	8,88	8,97	d 5,62 $J_{H F} = 50$ $W_{1/2} = 21$	4,62		
IV	9,17	8,99	d 5,62 $J_{H F} = 50$ $W_{1/2} = 21$	4,62	6,80 $W_{1/2} = 20$	
VII	d 9,32 $J=2$	8,96	5,42	4,62		double d 5,49 $J_{HFgem} = 55$ $J_{H17\beta H16\beta} = 5$
IX	d 9,03 $J=6,5$	9,02	5,48	4,66		
VIII	8,38 $W_{1/2} = 3$	9,05	5,38	4,55		
X	9,15	8,97	5,30	4,63		5,27 $W_{1/2} = 20$
XVI	9,14	9,03	5,43	4,65	t 5,79 $J_{H H} = 7,5$	
XIII	9,11	8,97	5,38	4,60	s 4,57	
XXI	9,12	8,99	5,40	4,62	double m 5,92 $J_{HFgem} = 50$ $W_{1/2} = 17$	

TABLEAU I (suite)

	Me18	Me19	H ₃	H ₆	H _{17a}	H ₁₇
XXII	8,36	9,00	5,42	4,62		
XXIII	9,07	9,00	5,42	4,66	5,42	H (COCHClF) 3,75 $J_{HF} = 51$
XIX	d 8,97 $J = 6$	9,02	5,42	4,58		
XVIII	8,37	9,06	5,42	4,62		
XII	9,17	9,00	5,45	4,62		d 5,03 $J_{HF} = 50$
XIV	9,17	9,00	5,42	4,62		H ₁₆ -H ₁₇ s 4,40 W1/2 = 5
XXIV	9,21	9,21	5,33		6,82 W1/2 = 16	
XXV	9,21	9,21	5,33		6,68 W1/2 = 5,5	
XXVI	9,15	9,19	5,37		double m 5,97 $J_{HFgem} = 50$ W1/2 = 17	
XXVII	8,36	9,24	5,33			
XX	9,16	8,98				

TABLEAU I (suite)

Les glissements chimiques τ sont exprimés en p.p.m., les constantes de couplage J et les largeurs à mi-hauteur W1/2 en Hz.

d, t, m signifient respectivement doublet, triplet et massif.

Le proton 6 donne toujours un signal de largeur à mi-hauteur W1/2 = 8 Hz.

Le CH₃ du groupe acétoxy-3 β est un singulet à 7,97 p.p.m.

Le proton 3 des composés acétoxy-3 β donne un massif de largeur à mi-hauteur W1/2 = 20 Hz.

TABLEAU II R.M.N. du ¹⁹F

IV	d	105,05 - 105,94
	W1/2 = 77	J _{H Fgem} = 50
VII	sextuplet	115,00
	J _{H Fgem} = 55	J _{F H16α} = J _{F H16β} = 35
XXI	d	123,25 - 124,15
	J _{H Fgem} = 50	W1/2 = 67
XXXVII	2 quartets identiques	67,17 65,33
	J _{H Fgem} = 56	J _{F H3α} = 14

Les glissements chimiques δ sont exprimés en p.p.m. positivement vers les champs croissants à partir du signal de δ -CF₃ pris comme référence interne.

proposer, pour rendre compte de cette anomalie, un mécanisme de type SN_i à 4 centres (fig. 5), sans pour autant expliquer les facteurs qui interdisent l'inversion de configuration généralement observée.

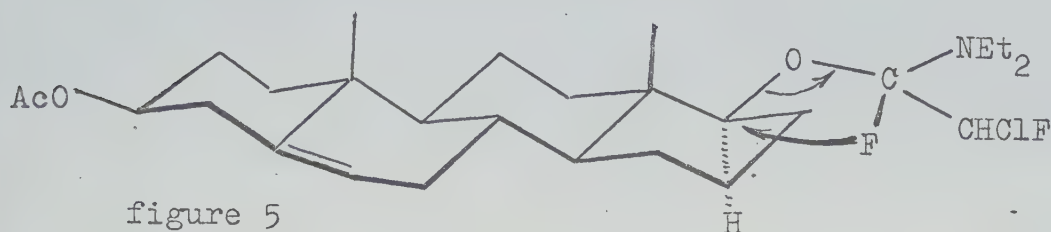


figure 5

Lorsqu'on compare le spectre R.M.N. des composés XVIII et XXII on constate une légère et unique différence dans la position des méthyles 18; sachant que ces deux derniers composés ne peuvent être qu'isomères, on attribue le glissement vers les champs faibles observé pour XXII par rapport à XVIII à l'influence de la double liaison (fig. 6).

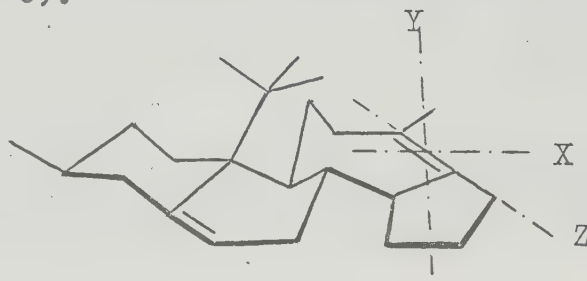


figure 6

S'il se forme à la limite un carbocation en 17a, les différentes oléfines attendues sont données dans la figure 7

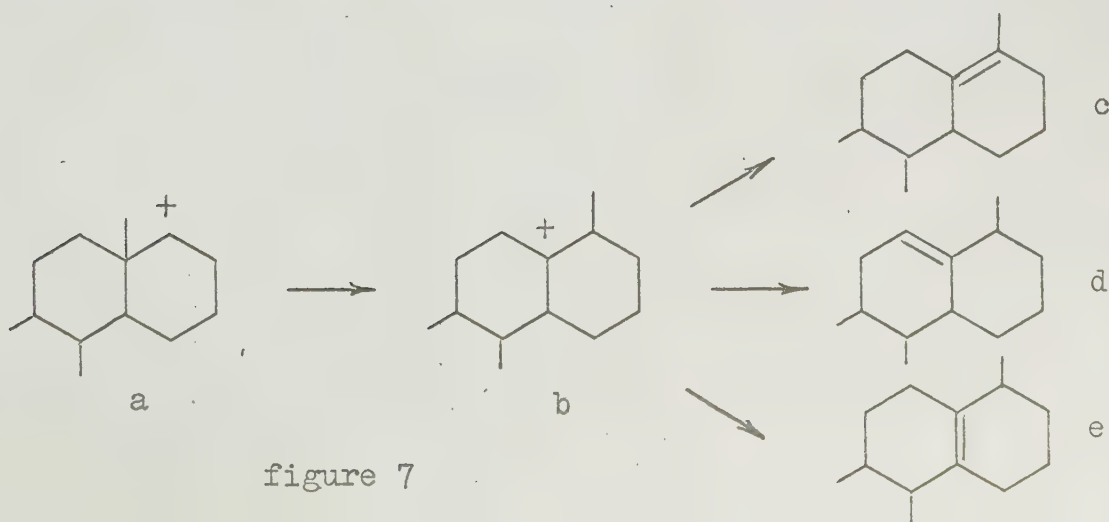


figure 7

Parmi ces structures c et e ont été rencontrées précédemment, d n'est pas compatible avec l'étude spectroscopique. On pense alors à un mécanisme d'assistance faisant participer la liaison 13-14 à la rupture de la liaison C17a-O ; les cycles C et D se réarrangent ainsi comme le montre la figure 8:

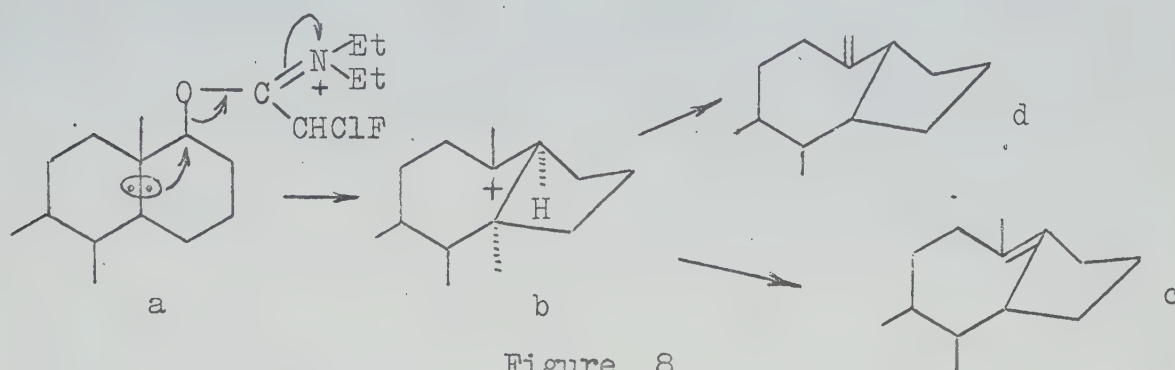


Figure 8

Les quatre centres envisagés pour une telle transformation ont la coplanéité requise, et les deux liaisons 13-14 et C17a-O sont antiparallèles. A la limite la charge positive de l'intermédiaire b peut être neutralisée pour donner c par élimination du proton 17a α ; nous n'avons pas isolé de dérivé méthénique d.

De tels réarrangements faisant intervenir simultanément la contraction d'un cycle et l'extension de l'autre ont été mis en évidence par WENDLER (11) sur les alcaloïdes de la Jervine et de la Veratramine par solvolysé des 12 β méthanesulfonates (fig.9)

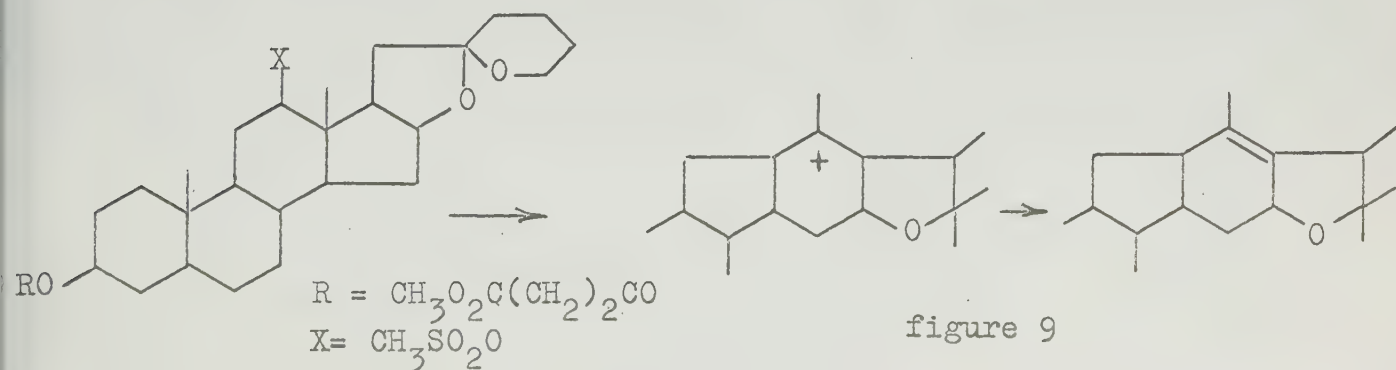
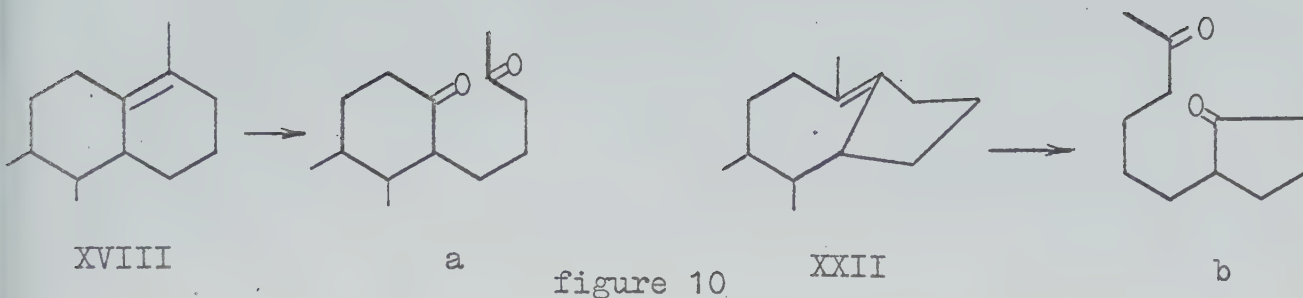


figure 9

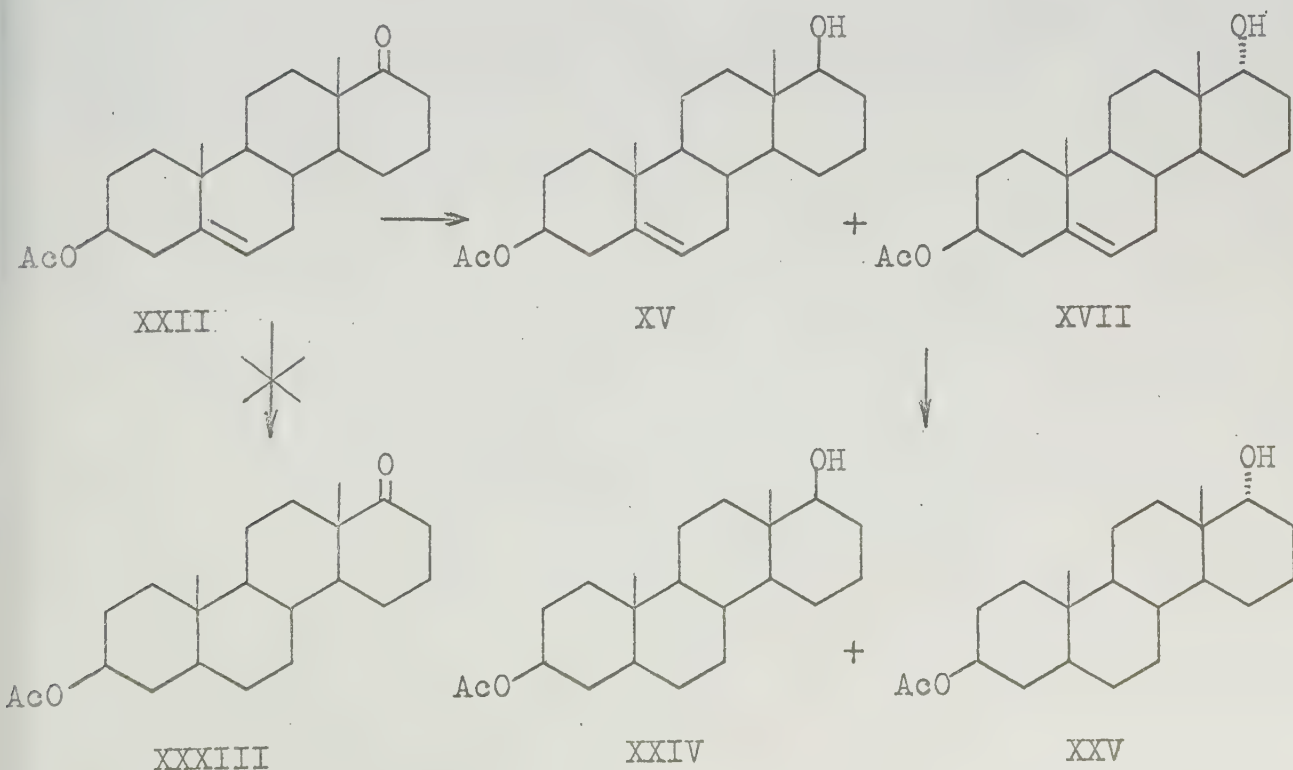
Nous avons tenté d'apporter une preuve chimique en faveur du réarrangement proposé : en effet les doubles liaisons 13-17a de XVIII et XXII sont susceptibles de conduire, par coupure oxydante, à deux types de composés nettement différenciés en I.R. (fig. 10)

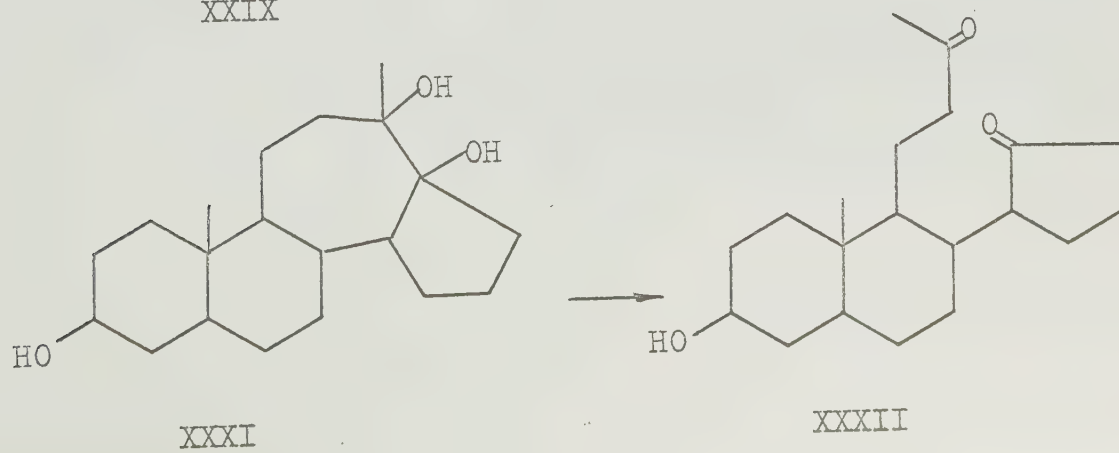
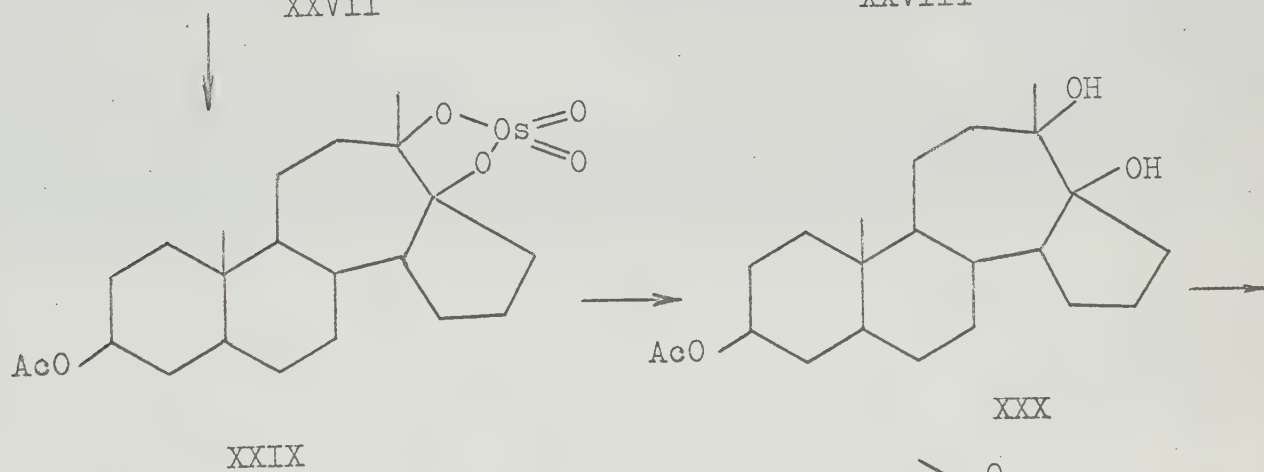
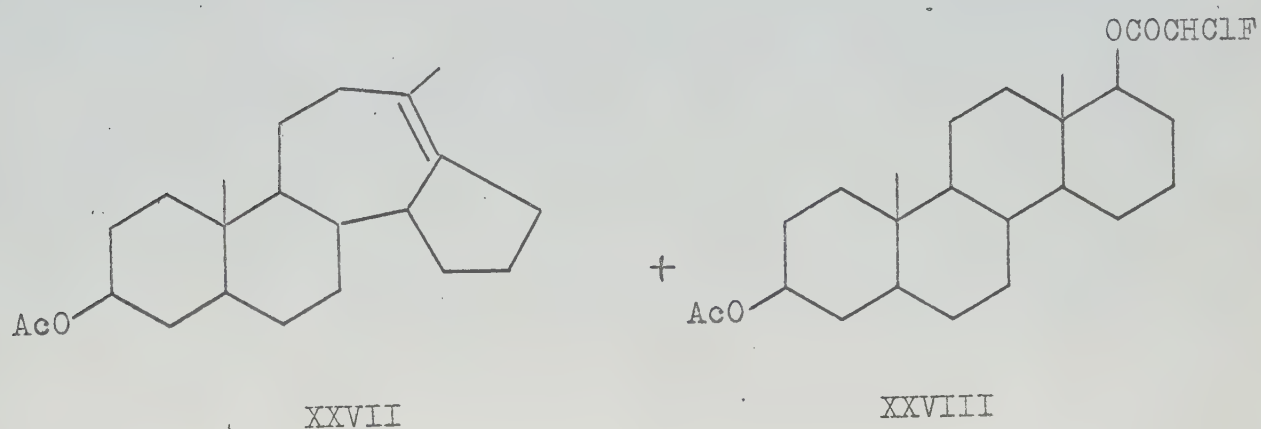
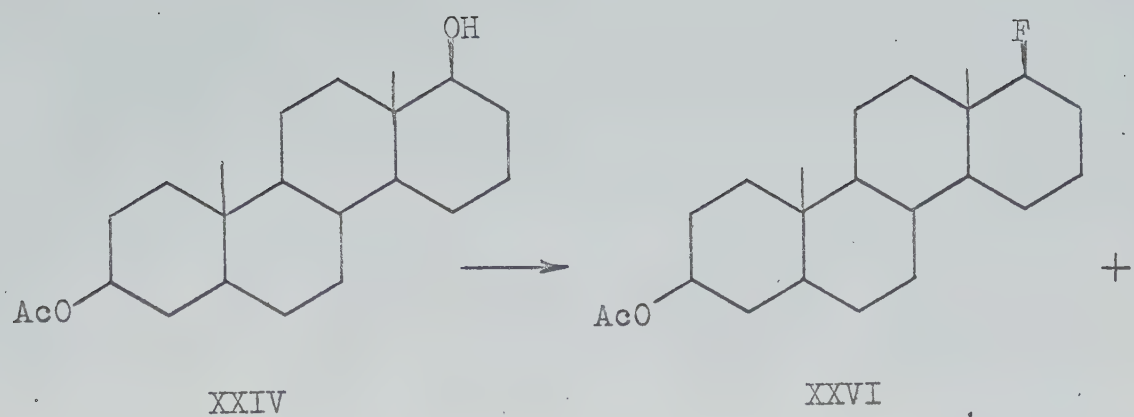


XVIII devrait conduire à une cyclohexanone et à une méthyl cétone (a) dont les vibrations se situent dans le domaine $1700-1720\text{ cm}^{-1}$.

XXII s'ouvrirait en une cyclopentanone et une méthyle-cétone qui vibrent respectivement vers 1740 cm^{-1} et $1700-1720\text{ cm}^{-1}$.

L'oxydation n'a été effectuée que sur XXII : une structure du type a (fig. 10) confirmée, l'autre structure b en découle et vice-versa. Nous avons procédé comme le montre le schéma suivant :

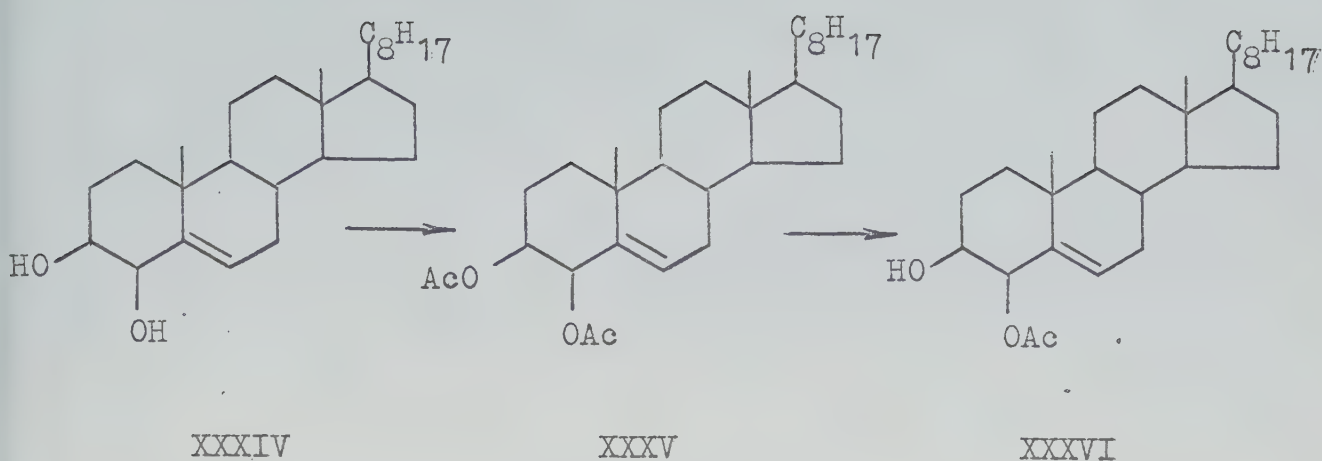




Nous avons pensé hydrogèner catalytiquement XXII en XXIII; sur ce dernier produit nous aurions fait agir le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium. Mais XXIII, hydrogéné sous pression normale en présence de Pt et d'une trace d'acide perchlorique, conduit à un mélange 50/50 de XV et XVII, la double liaison $\triangle 5$ n'ayant pas été touchée. Ce dernier mélange, réduit avec le Ni Raney W7 sous 40 kg de pression, donne XXIV et XXV. L'alcool XXV, séparé de son épimère, est mis en réaction avec la T.F.C.T. E.A. On obtient les trois produits XXVI, XXVII, XXVIII; après séparation, XXVII est oxydé par OsO_4 . L'ester osmique est détruit par H_2S en XXX; ce dernier, réduit par AlLiH_4 , est oxydé par le tétracétate de plomb en XXXII dont l'I.R. dans le chloroforme montre deux bandes carbonyle qu'on attribue sans ambiguïté l'une à une cyclopentanone (1738 cm^{-1}), l'autre à une méthyle cétone (1711 cm^{-1}). La structure du type b (fig. 10) semble confirmée.

II. ACTION DE LA TRIFLUORO-1,1,2 CHLORO-2 TRIETHYLAMINE SUR L'HYDROXY-3 β ACETOXY-4 β CHOLEST-5 ENE .

Dans le premier paragraphe nous avons examiné le mode d'action de la T.F.C.T.E.A. et précisé qu'il était possible d'obtenir des dérivés fluorés transposés. Nous rapportons ici une réaction particulière de cette amine fluorante sur l'hydroxy-3 β acétoxy-4 β cholest-5 ène XXXVI. Celui-ci est préparé à partir du dihydroxy-3 β ,4 β cholest-5 ène XXXIV (voir chapitre I, produit II) totalement acétylé en XXXV; ce composé, à son tour, est saponifié sélectivement en XXXVI :



Généralement, les hydroxy- $3\beta\Delta^5$ stéroïdes, sous l'action de la T.F.C.T.E.A., conduisent aux fluoro- $3\beta\Delta^5$ stéroïdes (3). Cette rétention de configuration résulterait de la participation de la double liaison au processus réactionnel avec production d'un ion non classique i-stéroïde (figure 11) :

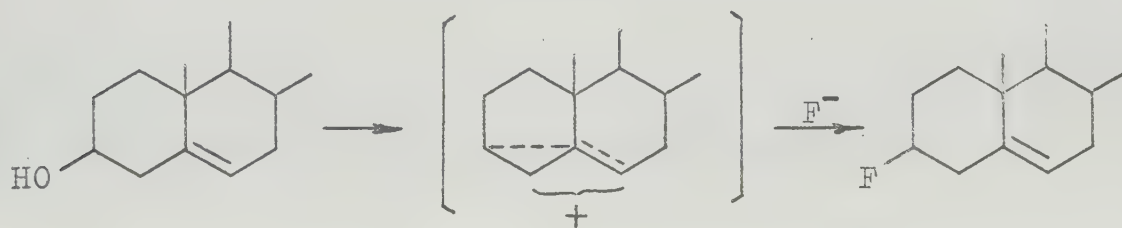


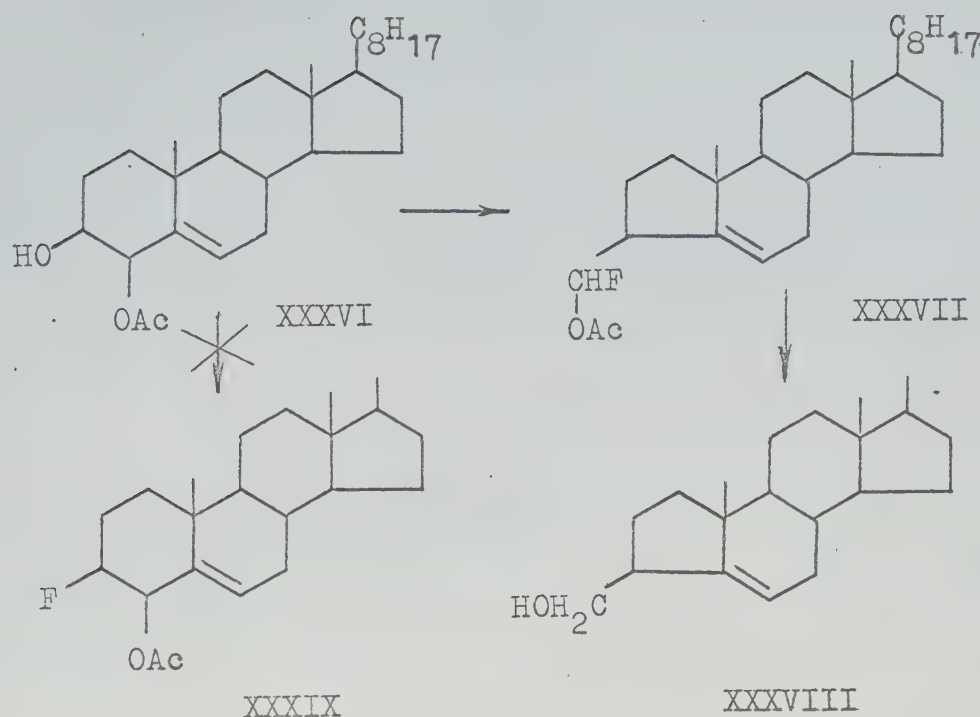
figure 11

Dans ces conditions XXXVI devrait conduire au fluoro- 3β acétoxy- 4β cholest-5 ène XXXIX (voir chapitre I, produit IVb). L'analyse centésimale indique que le nouveau composé contient un fluor et doit être un isomère de XXXIX. En I.R., la fonction alcool a disparu mais le groupe acétoxy vibre à 1771 cm^{-1} , indiquant la présence d'un fluor voisin.

Le spectre R.M.N. montre deux protons fonctionnels :

- un quartet avec $J_{\text{H Fgem}} = 56\text{ Hz}$ et $J_{\text{H3}\alpha\text{H4}} = 6,5\text{ Hz}$
- un singulet élargi, sans doute le proton éthylénique en 6.

La structure la plus vraisemblable est XXXVII.



La R.M.N. du ^{19}F de ce dernier composé apporte une information supplémentaire : on observe deux quartets identiques, très proches et de surface inégale, sur lesquels on peut lire :

$$J_{\text{H Fgem}} = 56 \text{ Hz} \quad \text{et} \quad J_{\text{F H}_3} = 14 \text{ Hz} .$$

Deux hypothèses s'imposent :

- il existe deux épimères en C₃ pour XXXVII.
- ou bien il existe un seul épimère en C₃ mais alors deux diastéréoisomères dûs aux carbones asymétriques C₃ et C₄.

La réduction de XXXVII conduit à un composé hydroxylé XXXVIII présentant en I.R. une liaison hydrogène intramoléculaire. La R.M.N. de ce dernier produit, prise à 60 MHz, outre le proton éthylénique, montre un doublet approximatif attribué à deux protons par intégration. A 100 MHz ce signal apparaît nettement comme la partie AB d'un système ABX (fig. 12).

TABLEAU III

	Me18	Me19	H ₃	H ₄	H ₆	CH ₃ (OAc)
XXXVI	9,32	8,91	6,36 W1/2 = 17	4,60 J _{H4αH3α} = 4	4,17 W1/2 = 8	7,93
XXXVII	9,31	9,09		d 3,72 J _{H Fgem} = 56 J _{H3 H4} = 6,5	4,52 W1/2 = 6	7,90
XXVIII	9,31	9,10		(CH ₂ OH) d 3,62 J = 7,2	4,62 W1/2 = 6	

Les glissements chimiques τ sont exprimés en p.p.m., les constantes de couplage et les largeurs à mi-hauteur en Hertz.
d signifie doublet.

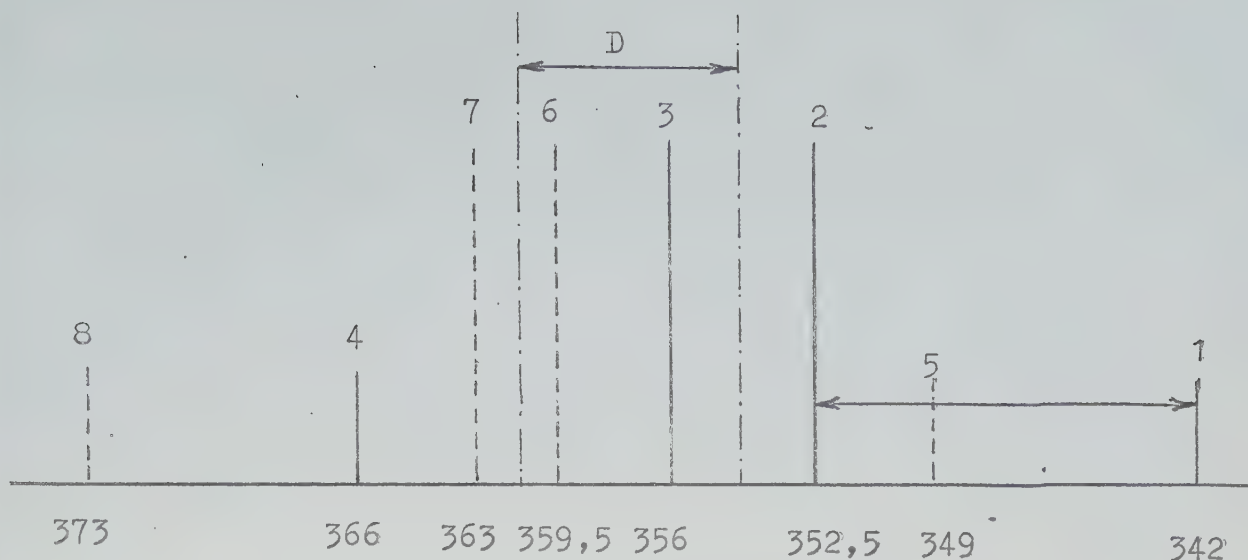


figure 12

La seule décomposition valable se fait selon 1,2,3,4 et 5,6,7,8; la distance séparant les centres de ces deux quartets est :

$$2 D = J_A X + J_B X = 13 \text{ Hz} .$$

et l'on peut lire $J_{AB} = 10,5 \text{ Hz}$. Il n'est pas possible de mesurer séparément les constantes J_{AX} et J_{BX} , bien que le proton 3α (partie X du système) se trouve dégagé de l'enveloppe méthylénique; les couplages supplémentaires de ce proton avec le méthylène en 2 en empêchent la lecture.

Les caractéristiques physiques, $F = 98-99^\circ$ et $[\alpha_D] = -24^\circ$ ($c = 1,35 \text{ CHCl}_3$), montrent que XXXVIII est l'hydroxyméthyl- 3β A nor cholest-5 ène décrit dans la littérature (12) (13). On en conclue que l'action de la T.F.C.T.E.A. sur XXXVI conduit à 2 diastéréoisomères en C_3 et C_4 , du type XXXVII.

On peut tenter d'interpréter cette réaction de la façon suivante (fig. 13) :

le groupe acétoxy- 4β provoque une distorsion du cycle A, tendant à applatir ce dernier de façon à soulager l'interaction 1-3 diaxiale des carbones C_4 et C_{10} . Il en résulte un accroissement de la distance C_3-C_5 . Ce dernier phénomène, ajouté à l'effet du groupe acétoxy qui délocalise les centres positifs de l'ion b,

déstabilise celui-ci. La liaison 4-5 se rompt de façon à diminuer la tension stérique en même temps que l'anion F^- peut attaquer le carbone C_4 par deux côtés opposés (fig. 13).

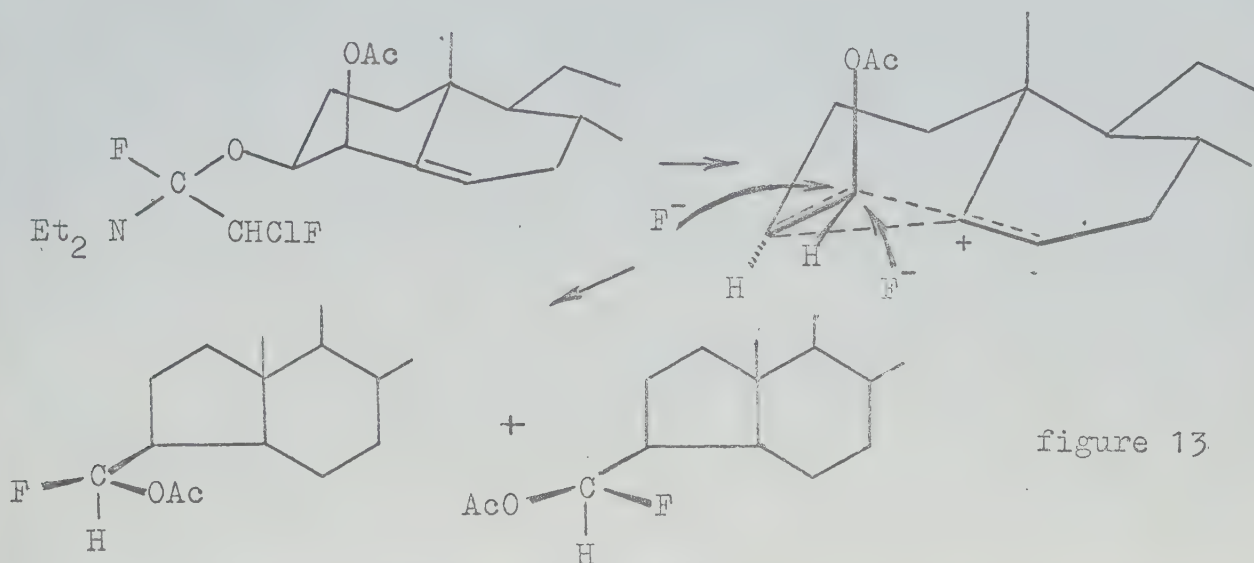


figure 13.

Des réarrangements avec contraction du cycle A ne sont pas rares dans la série des hydroxy- $3\beta\Delta^5$ substitués en 4β (15)(16).

PARTIE EXPERIMENTALE

Fluoro-3/3 oxo-17a D homo androst-5 ène III.

A 220 mg de II dissous dans 5 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre, on ajoute 0,2 cm³ de Et₂NCF₂CHClF. La réaction est suivie en C.C.M. Après 1/4 d'heure on évapore le mélange réactionnel. On chromatographie le brut ainsi obtenu sur Florisil. L'éluant éther-éther de pétrole 10/90 permet de recueillir 180 mg de III.

F = 202-205°

Analyse : C₁₉H₂₉OF : Calc.% C 78,87 H 9,60
Tr. 78,25 9,60

I.R. : CHCl₃(0,05M) : 1696, 1009, 986 cm⁻¹

Fluoro-3/3 hydroxy-17a D homo androst-5 ène IV.

A 160 mg de III dissous dans 30 cm³ d'éther anhydre, on ajoute par petites quantités 100 mg d'AlLiH₄. Après une heure de reflux on décompose le complexe par HCl dilué et glacé; on extrait à l'éther, lave au NaHCO₃ et à l'eau. Les éthers séchés sont évaporés. Le brut de réaction est chromatographié sur Florisil. Une élution au mélange éther-éther de pétrole 15/85 permet de recueillir 100 mg de IV.

F = 146-147°

Analyse : C₁₉H₃₁OF : Calc.% C 78,38 H 10,19
Tr. 78,59 10,22

I.R. : CHCl₃(0,05M) : 3616, 3418, 1000 cm⁻¹

Hydroxy-17 β acétoxy-3 β androst-5 ène VI

500 mg d'acétoxy-3 β oxo-17 androst-5 ène V sont dissous dans 50 cm³ de THF anhydre. On ajoute 500 mg de tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium; après deux heures de reflux le produit est extrait de manière habituelle. Par chromatographie sur silice on récupère 470 mg de VI.

F = 145-146°

I.R. : CCl₄(0,05M) : 3632, 3456, 1732, 1241, 1134, 1026 cm⁻¹

Action de la T.F.C.T.E.A. sur VI

600 mg de VI sont dissous dans 30 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre et à 0°. On ajoute 0,6 cm³ de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine (T.F.C.T.E.A.). Après une heure de réaction on évapore le solvant sous vide et chromatographie le brut sur 60 g de silice. On obtient par ordre d'élution :

a) au mélange éther-éther de pétrole 4/96 : 340 mg d'un produit visqueux constituant la fraction A.

b) au même mélange: 130 mg de fluoro-17 α acétoxy-3 β androst-5 ène VII.

F = 127-128°

Analyse : C₂₁H₃₁O₂F : Calc.% C 75,41 H 9,34 F 5,68
Tr. 75,41 9,60 5,20

I.R. : CCl₄(0,05M) : 1733, 1238, 1030, 1012, 1000, 961 cm⁻¹

c) au mélange éther-éther de pétrole 10/90 : 110 mg de chloro fluoroacétoxy-17 β acétoxy-3 β androst-5 ène X.

F = 137-138°

Analyse : C₂₃H₃₂O₄FCl : Calc.% C 64,70 H 7,55
Tr. 64,93 7,43

I.R. : CCl₄(0,05M) : 1773, 1754, 1734, 1297, 1241, 1192, 1106, 1029, 1013, 995, 975 cm⁻¹

La fraction A indique la présence de deux produits en proportions identiques sur C.C.M. de silice à 1% d'AgNO₃, éluée dans le benzène pur. Une chromatographie de A sur 50 g de silice à 12% d'AgNO₃ permet de séparer, après une lente élution au mélange éther-éther de pétrole 2/98 :

a) 150 mg d'acétoxy-3 β méthyl-17 β androst-5,(13-14) diène IX

F = 85-86°

Analyse : C₂₁H₃₀O₂ : Calc.% C 80,21 H 9,62
Tr. 80,11 9,32

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1733, 1241, 1029 cm⁻¹

U.V. : max = 206 nm = 4700

b) 100 mg d'acétoxy-3 β méthyl-17 androst-5,(13-17) diène VIII

F = 107-108°

Analyse : C₂₁H₃₀O₂ : Calc.% C 80,21 H 9,62
Tr. 80,08 9,64

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1732, 1239, 1028 cm⁻¹

U.V. max = 205 nm = 8600

Tosyloxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XVI

200 mg d'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XV sont dissous dans 5 cm³ de pyridine anhydre. On ajoute 400 mg de chlorure de tosyle. Après une nuit on extrait à l'éther, lave à l'acide chlorhydrique 5%, puis au bicarbonate de sodium, à l'eau, sèche et évapore. Un passage rapide sur une colonne d'alumine Merck (activité II-III) permet de récupérer, à l'éluant éther-éther de pétrole 10/90, 250 mg de XVI.

F = 203-204°

Analyse : C₂₉H₄₀O₅S : Calc.% C 69,57 H 8,05
Tr. 69,23 8,07

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1739, 1592, 1369, 1242, 1188, 1176, 1033, 954, 934, 914, 853 cm⁻¹

Acétoxy-3 β D homo androst-5,17 diène XIII

100 g de XVI sont dissous dans 8 cm³ de collidine et portés au reflux durant 24 heures. Après refroidissement on extrait à l'éther, lave à l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau, sèche et concentre. Le résidu est passé sur 10 g de silice à 12% d'AgNO₃. L'éluant éther-éther de pétrole 2/98 fournit 80 mg de XIII.

F = 109-110°

Analyse : C₂₂H₃₂O₂ : Calc.% C 80,44 H 9,83 O 9,74
Tr. 80,30 9,93 9,04

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1731, 1238, 1029 cm⁻¹

Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17 β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène

285 mg d'hydroxy-17 β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XI sont dissous dans 15 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre. Après refroidissement à 0° on ajoute 0,3 cm³ de T.F.C.T.E.A. La réaction est immédiate. Une chromatographie sur 30 g de silice permet d'éluer, à 5% d'éther dans l'éther de pétrole et par ordre de sortie :

1) 220 mg d'une huile qui, en plaque de SiO₂ à 15% d'AgNO₃, se révèle être un mélange A de deux produits.

2) 40 mg de fluoro-17 α acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XII

F = 173-174°

Analyse : C₂₂H₃₃O₂F : Calc.% C 75,82 H 9,54 F 5,45
Tr. 76,01 9,73 5,39

I.R. : CCl₄ (0,05M) : 1731, 1241, 1029, 993, cm⁻¹

Le mélange A est repris sur une colonne de 100 g de silice à 12% d'AgNO₃. Une élution lente au mélange éther-éther de pétrole 3/97 permet de séparer dans l'ordre :

a) 90 mg d'acétoxy-3 β D homo androst-5,16 diène XIV

F = 104-105°

Analyse : $C_{22}H_{32}O_2$: Calc.% C 80,44 H 9,83 O 9,74
 Tr. 80,53 9,85 9,98
 I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1730, 1240, 1032 cm^{-1}

b) 45 mg d'acétoxy-3 β D homo androst-5,17 diène XIII

F = 109-110°

Analyse : $C_{22}H_{32}O_2$: Calc.% C 80,44 H 9,83 O 9,74
 Tr. 80,30 9,93 9,04
 I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1731, 1238, 1029 cm^{-1}

Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène

400mg d'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XV sont dissous dans 25 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre. On procède comme précédemment en ajoutant 0,4 cm^3 de T.F.C.T.E.A. Après 1/4 d'heure on traite de façon habituelle et chromatographie le brut de réaction sur 40 g de silice. On obtient dans l'ordre d'élution :

a) au mélange éther-éther de pétrole 3/97 240 mg d'une huile A

b) au même mélange : 100 mg de fluoro-17a β acétoxy-3 β D homo androst-5 ène XXI

F = 125-127°

Analyse : $C_{22}H_{32}O_2F$: Calc.% C 75,82 H 9,54 F 5,45
 Tr. 75,67 9,46 5,13
 I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1739, 1242, 1038, 1030, 1000 cm^{-1}

c) au mélange éther-éther de pétrole 10/90 : 40 mg de chloro-fluoro acétoxy-17a β D homo androst-5 ène XXIII

F = 189-190°

Analyse : $C_{22}H_{34}O_2FCl$: Calc.% C 65,36 H 7,77
 Tr. 64,98 7,39

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1762, 1739, 1243, 1200, 1190, 1107, 1036,
1015, 974, 961 cm^{-1}

La fraction A est reprise sur une colonne de 30 g de silice à 12% d' AgNO_3 . Une lente élution permet d'obtenir à 3% d'éther dans l'éther de pétrole 160 mg d'une huile : l'acétoxy-3 β méthyl-13abeo-14(13:17a) D homo androst-5,13 diène XXII.

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$: Calc.% C 80,44 H 9,83
Tr. 80,02 10,01

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1735, 1240, 1029 cm^{-1}

U.V. max = 206 nm = 10000

Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17a α acétoxy-3 β D homo androst-5 ène

400 mg de XVII sont dissous dans 25 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre à 0°. On ajoute 0,4 cm^3 de T.F.C.T.E.A.. Après évaporation du solvant le brut de réaction est introduit sur 70 g de silice à 15% d' AgNO_3 . Une élution à 1% d'éther dans l'éther de pétrole fournit :

a) 150 mg d'acétoxy-3 β méthyl-17a D homo androst-5,(13-14) diène XIX

F = 114-115°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$: Calc.% C 80,44 H 9,83
Tr. 80,67 9,81

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1736, 1435, 1383, 1360, 1242, 1203, 1030,
900 cm^{-1}

U.V. max = 207 nm = 7900

b) 80 mg d'acétoxy-3 β méthyl-17a D homo androst-5,(13-17a) diène XVIII

F = 118-119°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$: Calc.% C 80,44 H 9,83
Tr. 80,21 9,86

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1736, 1437, 1374, 1362, 1243, 1134, 1030,
955, 903 cm^{-1}

U.V. : $\text{max} = 208 \text{ nm} = 10000$

Hydrogénation catalytique de 1'acétoxy-3 β oxo-17a D homo androst-5 ène

1 g d'acétoxy-3 α oxo-17a D homo androst-5 ène XXIII sont dissous dans 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et une goutte d'acide perchlorique à 70-72%; on ajoute 40 mg de PtO_2 . Au bout d'une heure l'adsorption d'hydrogène a cessé. Le produit recueilli après filtration, lavage au bicarbonate, à l'eau et séchage du solvant montre une bande alcool en I.R. La R.M.N. indique la présence de la double liaison 5-6 et de deux alcools épimères en 17 dans des proportions sensiblement égales XV.

1 g de XV est dissous dans 50 cm^3 d'éthanol et soumis pendant 12 heures à l'hydrogénation en présence de Ni/Raney W7 sous 40 kg de pression. Le produit obtenu après filtration du catalyseur et évaporation du solvant ne montre plus en R.M.N. la présence de proton vinylique. Par passage sur colonne d'alumine, on récupère au mélange éther-éther de pétrole 25/75 :

a) 300 mg d'hydroxy-17a β acétoxy-3 β D homo androstane XXIV

F = 177-178°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$: Calc.% C 75,81 H 10,41 O 13,77
Tr. 76,00 10,44 13,60

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3632 cm^{-1}
(0,05M) : 3630, 3530, 1739, 1468, 1448, 1375, 1362,
1243, 1034 cm^{-1}

b) 100 mg d'hydroxy-17a α acétoxy-3 β D homo androstane XXV

F = 158-159°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$: Calc.% C 75,81 H 10,41 O 13,77
Tr. 75,60 10,38 13,65

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3637 cm^{-1}
 (0,05M) : 3632, 3540, 1733, 1466, 1447, 1375,
 1362, 1245, 1025 cm^{-1}

Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-17a β acétoxy-3 β
D homo androstane

280 mg de XXIV sont dissous dans 15 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre et traités par $0,3 \text{ cm}^3$ de T.F.C.T.E.A. Après cinq heures de réaction on chasse le solvant et passe le brut sur 30 g de silice. Une élution à 4% d'éther dans l'éther de pétrole fournit dans l'ordre:

a) 60 mg de fluoro-17a β acétoxy-3 β D homo androstane XXVI

F = $127-128^\circ$

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{F}$: Calc.% C 75,38 H 10,06 F 5,42
 Tr. 75,50 10,17 4,95

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1733, 1449, 1364, 1244, 1152, 1131, 1029,
 994, 974, 894 cm^{-1}

b) 160 mg d'une huile qui, après chromatographie sur silice à 11% d' AgNO_3 et élution lente à 4% d'éther dans l'éther de pétrole, permet de recueillir 120 mg d'acétoxy-3 β méthyl-13 14(13:17a)abeo D homo androst-13 ène XXVII

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2$: Calc.% C 79,95 H 10,37
 Tr. 79,90 10,32

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1731, 1443, 1377, 1361, 1244, 1027 cm^{-1}

U.V. max = 206 nm = 9800

Coupure oxydante de XXVII

a) action de l'acide osmique

120 mg de XXVII sont dissous dans 20 cm^3 de benzène anhydre contenant 250 mg d'acide osmique. Après 24 heures on ajoute

30 cm³ de CHCl₃ et 20 cm³ de méthanol; on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pendant 3/4 d'heure. Après filtration on évapore le solvant. Le brut de réaction est monté sur colonne de silice et il passe, à 30% d'éther dans l'éther de pétrole, 60 mg de diol XXX.

I.R. : CCl₄ (0,005M) : 3570 cm⁻¹ (OH lié)
 (0,05M) : 1730, 1449, 1377, 1359, 1241, 1130, 1075,
 1029 cm⁻¹

b) Action du tétracétate de plomb

40 mg de XXX sont réduits en XXXI par 10 mg d'aluminohydrure de lithium dans l'éther anhydre. Le produit obtenu après décomposition par l'acétate d'éthyle, séchage et évaporation des solvants, est placé dans 10 cm³ d'acide acétique; on ajoute 35 mg de tétracétate de plomb. La réaction est immédiate. On filtre, jette dans l'eau, extrait à l'éther, lave au NaHCO₃, à l'eau, sèche et évapore. Après passage sur silice, on obtient au mélange éther-éther de pétrole 50/50 20 mg de XXXII.
 F = 115-116°

Analyse : C₂₀H₃₂O₃ : Calc.% C 74,96 H 10,06 O 14,98
 Tr. 74,68 10,08 14,66

I.R. : CHCl₃ (0,05M) : 3605, 1738, 1711, 1462, 1448, 1400, 1358,
 1155, 1028, cm⁻¹

Hydroxy-3βacétoxy-4βcholest-5 ène XXXVI

3,5 g de dihydroxy-3β, 4βcholest-5 ène, obtenu comme il est indiqué dans le chapitre I, sont acétylés dans 20 cm³ de pyridine anhydre et 15 cm³ d'acide acétique; après une nuit à température ambiante on extrait de façon habituelle et recueille 3,72 g de XXXV. Ce dernier est dissout dans 175 cm³ de méthanol et 40 cm³ de CCl₄; on refroidit à 0° et on ajoute 1,150 g de K₂CO₃. On agite le mélange durant 8 heures puis on le jette dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore. Par chromatographie sur si-

lice on obtient :

a) à l'éluant éther-éther de pétrole 40/60 : 500 mg d'hydroxy-4 β acétoxy-3 β cholest-5 ène .

b) à l'éluant éther-éther de pétrole 50/50 : 700 mg de XXXVI

F = 165-167°

Analyse : $C_{29}H_{48}O_3$: Calc.% C 78,32 H 10,88 O 10,79
Tr. 78,31 10,78 10,95

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 3610 (OH libre), 1743, 1725, 1466, 1454,
1366, 1236, 1062, 1012, 971, 887 cm^{-1}

Action de la T.F.C.T.E.A. sur XXXVI

600 mg de XXXVI sont dissous dans 20 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre; au mélange refroidi à 0° on ajoute 0,6 cm^3 de T.F.C.T.E.A.; après une heure de réaction on chasse le solvant sous vide et chromatographie sur silice. On recueille, à l'éluant éther-éther de pétrole 5/95, 350 mg de XXXVII.

F = 90-93°

Analyse : $C_{29}H_{47}O_2F$: Calc.% C 77,97 H 10,60 F 4,25
Tr. 78,08 10,40 4,21

I.R. : CCl_4 (0,05M) : 1771, 1466, 1434, 1381, 1366, 1214, 1017 cm^{-1}

Hydroxy méthyl-3 β A nor cholest-5 ène XXXVIII

300 mg de XXXVII sont dissous dans 20 cm^3 d'éther anhydre; on ajoute 200 mg d'aluminohydrure de lithium; la réaction est très rapide; après décantation, extraction, lavage, séchage, et évaporation des solvants, le produit de réaction unique est purifié sur silice: le mélange éther-éther de pétrole 15/85 élue 140 mg de XXXVIII.

F = 98-99°

Analyse : $C_{27}H_{46}O$: Calc.% C 83,87 H 11,99 O 4,14
Tr. 83,54 11,92 4,36

I.R. : CCl_4 (0,005M) : 3600 cm^{-1}
(0,05M) : 3642, 1466, 1381, 1372, 1055, 1020 cm^{-1}

BIBLIOGRAPHIE

- 1) R.L. PRUETT, J.T. BARR, K.E. RAPP, C.T. BAHNER, J.D. GIBSON, R.H. LAFFERTY, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3646.
- 2) L.H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, D. CUADRIELLO, A.D. CROSS, J. org. Chem., 1964, 29, 2187.
- 3) D.E. AYER, Tetrahedron Letters, 1962, 23, 1065.
- 4) L.H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, I. DELFIN, R. GREZEMKOVSKY, A.D. CROSS, J. org. Chem., 1965, 30, 4160.
- 5) J.C. BRIAL, M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. Chim., 1968, 2321.
- 6) M. MOUSSERON-CANET, J.C. LANET, Bull. Soc. Chim., 1969, 1745.
- 7) M. MOUSSERON-CANET, J.L. BORGNA, Bull. Soc. Chim., 1969, 613.
- 8) A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4011.
- 9) A. RASSAT, C.W. JEFFORD, J.M. LEHN, B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1964, 25, 233.
- 10) N.S. BHACCA, D.H. WILLIAMS, Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry, Illustrations from the Steroids Field, Holden-Day Inc., 1964, p. 89.
- 11) R.F. HIRSCHMANN, C.S. SNODDY, Jr, N.L. WENDLER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2693.
- 12) R.H. STARKEY, W.H. REUSCH, J. org. Chem., 1969, 34, 3522.
- 13) G.H. WHITHAM, Proc. Roy. Soc., 1961, 422.
- 14) S. WINSTEIN, E.M. KOSOWER, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4399.
- 15) R.M. MORIARTY, R.M. DE SOUSA, J. org. Chem., 1963, 28, 3072.
- 16) R.M. DE SOUSA, R.M. MORIARTY, J. org. Chem., 1965, 30, 1509.
- 17) A. LARDON, R. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 904.

C O N C L U S I O N

Nos études ont porté essentiellement sur la préparation de fluorocétones stéroïdes et de composés D-homo.

Nous avons montré que les fluoro-3 β Δ^5 stéroïdes sont hydroxylés en 4 par l'anhydride sélénieux. Les fluoro-3 β oxo-4 Δ^5 fluoro-3 β oxo-7 Δ^5 et fluoro-3 β oxo-6 Δ^4 stéroïdes ont été synthétisés.

Le trifluorométhylhypofluorite s'est montré un excellent agent de fluoration tant sur les acétates d'énol que sur les composés aromatiques. De nouvelles fluorocétones ont été obtenues et l'atome d'halogène a été placé dans diverses positions du squelette stéroïdique. Nous avons mis en évidence une importante substitution par F⁺ en position 4 du noyau de l'oestrone.

Les époxy-16 β , 17 β en série androsténolone et époxy-17 β , 17a β en série D-homo androsténolone ont été synthétisés. Leur ouverture par l'ion hydrure a montré que les règles de BARTON en série cyclohexanique sont respectées mais qu'elles ne s'appliquent plus en série cyclopentanique.

Enfin, la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sur les hydroxy-stéroïdes D-homo nous a permis de préparer des composés fluorés et des oléfines réarrangées ou non.

T A B L E d e s M A T I E R E S

. INTRODUCTION	1
. CHAPITRE I	
FLUOROCETONES EN SERIES ANDROSTENE ET CHOLESTENE	2
I. Dihydroxy-3 β ,4 β cholest-5 ène	4
II. Action de SeO ₂ sur le fluoro-3 β cholest-5 ène	4
III. Fluoro-3 β oxo-4 cholest-5 ène	7
IV. Fluoro-3 β oxo-7 cholest-5 ène	8
V. Fluoro-3 β oxo-6 cholest-4 ène	12
Indications générales	15
Partie expérimentale	16
Bibliographie	23
. CHAPITRE II	
SYNTHÈSE DE FLUOROCETONES PAR ACTION DE CF ₃ OF	24
I. Action sur les acétates d'énol	25
II. Action sur les dérivés aromatiques	36
III. Réarrangement diènone-phénol	40

Partie expérimentale	42
Bibliographie	50

. CHAPITRE III

SYNTHÈSE ET OUVERTURE D'EPOXYDES EN SERIES ANDROSTENOLONE ET D HOMO ANDROSTENOLONE	51
---	----

I. Synthèse et ouverture de l'hydroxy-3 β époxy-17 β , 17a β D homo androst-5 ène	54
II. Réduction des composés oxo-17 et oxo-17a D homo..	61
III. Synthèse et ouverture de l'hydroxy-3 β époxy-16 β , 17 β androst-5 ène	62

Partie expérimentale	68
Bibliographie	77

. CHAPITRE IV

FLUORATION PAR LA T.F.C.T.E.A. ETUDE DE REARRANGEMENTS .	78
--	----

I. Action de la T.F.C.T.E.A. sur les hydroxy-3 β , les hydroxy-17 β , et les hydroxy-17 β D homo androst-5 ène	78
II. Action de la T.F.C.T.E.A. sur l'hydroxy-3 β acétoxy-4 β cholest-5 ène	94

Partie expérimentale	100
Bibliographie	110

. CONCLUSION	111
--------------------	-----

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

